

ÖZGÜL SEROTONİN GERİ ALIM ENGELLEYİCİLERİNİN YAN ETKİLERİ VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Dr. Erdal IŞIK* Dr. Selçuk CANDANSAYAR

ÖZET

Özgül serotonin geri alım engelleyicileri (ÖSGE) psikiyatride son zamanlarda kullanıma girmişlerdir. Özellikle depresyon olmak üzere bir çok psikiyatrik bozuklukta kullanılmaktadırlar. Yan etkilerinin geleneksel antidepresanlardan çok daha az ve tedaviye uyumu bozmayacak türde oldukları söylenmektedir. bu yazıda floksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralın'ın yan etkileri, kontrendikasyonları ve önemli ilaç etkileşimleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Özgül serotonin geri alım engelleyicileri, yan etkiler, ilaç etkileşimleri.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni: 3:1-2 (65-68),1993.

SUMMARY

THE SIDE EFFECTS AND DRUG INTERACTIONS OF SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS

Recently, selective serotonin reuptake inhibitors are began to be used in many psychiatric disorders, especially in depression. Their side effects are said to be lower than the traditional antidepressants and not affect the treatment compliance negatively. In this article, the side effects, contraindications, and drug interactions related with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline are reviewed.

Key Words : Selective serotonin reuptake inhibitors, side effects, drug interactions.

Bull. Clin. Psychopharm. 3:1-2 (65-68),1993

GİRİŞ

Depresyon oldukça yaygın bir hastalıktır. Gerek kişinin ruh sağlığına yönelik olarak, özkıyım kadar gidebilen ciddi bozucu etkileri ve gerekse neden olduğu iletişim bozuklukları, iş gücü kaybı, aile ve çevre sorunları ile önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Depresyonun etkin ve çabuk tedavisi için her geçen gün yeni yeni ilaçlar üretilmekte ve kullanıma sürülmektedir. Depresyonun tedavisinde amaç, hastanın günlük yaşamını en az bozan etkiyle, en iyi sonucu elde etmektir. Son zamanlarda depresyon tedavisinde yeni bir seçenek olarak, özgül serotonin geri alım engelleyicileri kullanıma girmiştir. Bu ilaçların geri alım engelleyicileri kullanıma girmiştir. bu ilaçların da her ilacın olduğu gibi olumlu, tedavi edici etkileri olduğu gibi olumsuz yan etkileri ve olası istenmeyen etkileri vardır. ÖSGE grubunda zimelidin, citalopram, floksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralın bulunmaktadır. Zimelidin ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açtığı için kullanımdan kaldırılmıştır. Halen Türkiye'de kullanımda olan yada kullanıma girmek üzere olanlar floksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralindir. Bu 4 ilacın önemli yan etkileri ve ilaç etkileşimleri bu yazıda gözden geçirilmiştir.

Floksetin (Fluoxetine, Prozac®):

Floksetin, yüksek oranda lipofilik özellik gösteren ve plazma proteinlerine %95 oranında bağlanan bir ilaçtır (1, 2). Temel olarak karaciğerde yıkılır ve kendisi ve aktif yıkım ürünü olan norfloksetin'in yanlanma ömürleri oldukça uzundur. Floksetin'in yanlanma ömrü 84 saat (26-220 saat), norfloksetinin ise 146 saat (77-235 saat)'tir (1,2). İlacın plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması ve yanlanma ömrünün uzun olması ilaç etkileşimleri yönünden oldukça önemlidir.

Floksetin'in yan etkiler yönünden oldukça güvenilir olduğu söylenmektedir. Floksetin tedavisi sırasında ortaya çıkabilen en sık yan etkiler; bulantı (%25), uykusuzluk, baş ağrısı, tremor, anksiyete, baş dönmesi, ağız kuruluğu, terleme ve diyare (%10) olarak bildirilmektedir (3). Bu yan etkilerin genellikle tedavinin baş-

* Psikiyatri Profesörü, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

(**) Bu makale, Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler-III "Serotonin ve Davranış" Uluslararası Katılımlı Sempozyum (21-22 Nisan 1993, GATA İstanbul) da sunulmuştur.

langıcında ortaya çıktığı ve daha ilerde kendiliğinden kaybolduğu ileri sürülmektedir. Floksetin'in uzun süreli kullanımında görülen olası yan etkiler ise; aşırı terleme (%32), anksiyete (%23), ağız kuruluğu (%57) ve kabızlık (%29) olarak bildirilmiştir (3). Floksetin tedavisi sırasında %3'den az oranda maküler, makülopapüler döküntü ve %1,5'den az olarak da ürtiker benzeri döküntülerin olabileceğinden söz edilmektedir (4). Floksetin tedavisi sırasında geçici hipomani ve mani atakları bildirilmiştir (5). Hipomani ataklarının ilacın kesilmesini gerektirmediği, mani ataklarında ise ilacın kesilmesi gerektiği söylenmektedir. Floksetin'in epilepsi riskini artırıp artırmadığı tartışılmalıdır. Tedavi sırasında nadir de olsa epilepsi nöbeti geçiren hastalar bildirilmiştir (4). Floksetin'in 8 özkıymı düşünceleri ve riskini artırdığını öne sürenler olmuşsa da (6), bu riskin diğer antidepressanlardan yüksek olmadığı (7) ve noradrenalin geri alımını engelleyen antidepressanların bu konuda daha riskli olduğunu bildiren yayınlar da vardır (8). Floksetin tedavisi sırasında yan etki olarak sinirlilik, huzursuzluk ve ajitasyonun görülebilmesi, anksiyetenin egemen olduğu depresyon olgularında kullanımı konusunda tartışmalara yol açmış, ancak bu hastalarda da floksetin'in etkin olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (9). Floksetin tedavisi sırasında akatizi ortaya çıkabileceği ve bu durumda ilacın kesilmesinin gerektiği bildirilmiştir (7). Yine tedavi sırasında erektil disfonksiyon şeklinde cinsel işlev bozulması olabileceği de bildirilmiştir (10). Floksetin tedavisi sırasında sedasyon olmadan görülebilen apati, kayıtsızlık, dikkat kaybı gibi yan etkiler bildirilmiştir (11). Bir olguda aşırı duyarlılık reaksiyonu olan serum Hastalığı'nın floksetine bağlı olarak ortaya çıktığını yayınlanmıştır (12).

Floksetin, birlikte kullanıldığında, bazı ilaçların karaciğerdeki yıkımını engelleyerek, kan düzeylerini artırmaktadır. Bu plazma düzeyindeki artış ya da istenmeyen klinik yan etkilerin ortaya çıkması karbamezepin, haloperidol, diazepam ve alprazolam'la gösterilmiştir (9, 13, 14). Floksetin'in lityumla birlikte kullanımının nörotoksisite riskini, antipsikotiklerle birlikte kullanımının ise akatizi riskini artırdığı bildirilmiştir (15). Floksetin'in, monoamioksidaz (MAO) engelleyicileri ile birlikte kullanımının çok tehlikeli olabileceği bilinmelidir. Birlikte kullanımında ölümlü sonuçlanabilen ve etkin tedavisi henüz bilinmeyen "Serotonin Sendromu"ndan söz edilmektedir (16, 17). Bu sendrom ilk kez MAO engelleyicileri ile serotonin öncülü olan triptofanın birlikte kullanımı sırasında görülmüştür (16). Klinik belirtileri konfüzyon, hipomani gibi mental durum değişiklikleri, huzursuzluk, myoklonus, hiperrefleksi, terleme ve titreme ile ateş ve ajitasyondur. Kesin bilinen bir tedavisi yoktur. Geçici olabileceği gibi ölümlü sonuçlanabileceği de söylenmekte ve

metizerjid ve propranolol kullanımının yararlı olabileceği ileri sürülmektedir (16). Aynı sendrom floksetinle triptofan ve floksetin tedavisinden yeterince süre ilaçsız dönem bırakmadan (10 gün ile 5 hafta arası) MAO engelleyicisine geçildiği durumlarda da görülmüştür (16, 18). Floksetin tedavisinden MAO engelleyicisine geçilirken ya da tersi durumlarda hastanın 10 gün ile 5 hafta süre ile ilaçsız bırakılmasının gerektiği önerilmektedir (18).

Bu güne dek floksetin aşırı dozuna bağlı yalnızca 1 ölüm bildirilmiştir (19). Aşırı floksetin dozunda ortaya çıkabilecek belirgin bir klinik tablo tanımlanmamıştır. Bulantı, kusma, ajitasyon, huzursuzluk ve hipomani gibi belirtilerin olabileceği ve bu belirtilerin destekleyici tedavilerle çözümlenebileceği söylenmektedir (19). Floksetin'in gebelikte kullanımı ile ilgili çalışmalar ise yeterli değildir. Ancak bu güne kadar herhangi bir fetüs anomalisi bildirilmemiştir. Öte yandan emzirme sırasında az da olsa sütle floksetin geçişi olduğu saptanmıştır (7).

Fluvoksamin (Fluvoxamine, Faverin®):

Fluvoksamin, plazma proteinlerine %77 oranında bağlanır, yarılanma ömrü oldukça kısadır (yaklaşık 15 saat) ve aktif yıkım ürünü yoktur (2, 20). Bu nedenle ilaç etkileşimleri açısından oldukça güvenilir bulunmaktadır. Emilim, dağılım ve yıkımı yaşlılıkla değişmez ancak karaciğer ve böbrek yetmezliğindeki etkileşimleri henüz yeterince bilinmemektedir (2).

Fluvoksamin, antikolinergik, antimuskarinik ve antihistaminik etkiler taşımadığından yan etkileri oldukça azdır. Bulantı, kusma, uyurgezerlik, başağrısı, kabızlık ve ajitasyon hastaların yaklaşık %20'sinde görülebilmektedir (21). Zaman zaman görülebilen ağız kuruluğunun ilaca bağlı olup olmadığı tartışılmalıdır. Fluvoksamin tedavisinin depresyonu olan yaşlı hastalarda önemli bir sorun yaratmayacağı bildirilmektedir (22). İlacın sedasyon yaratmaması (23), psikomotor ve bilinç, algı, dikkat, bellek gibi bilişsel işlevlerde diğer antidepressanlardan daha az bozulmaya neden olması yan etkiler açısından üstünlükleri olarak değerlendirilmektedir (24).

Fluvoksamin'le ilgili önemli bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Fluvoksamin'in kan diğoksın düzeylerine etkilediği, ancak birlikte kullanıldığında warfarin ve propranolol'un kan düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (2). Warfarin düzeyindeki artışın protrombin zamanında uzamaya neden olabileceği bilinmelidir. Fluvoksamin, propranolol'un kalp hızını ve diastolik kan basıncını düşürücü etkisini güçlendirirken, sistolik kan basıncını düşürücü etkisinde bir değişiklik yaratmamaktadır. Fluvoksamin yine bir beta blokör olan atenolol'un

kan düzeylerinde artışa neden olmaksızın, kalp hızını düşürücü etkisini güçlendirmektedir (25). Benzodiazepinlerle birlikte kullanıldığında tedavi edici etkisinin değişmediği gösterilmiştir (25). Fluvoksamin, tedaviye dirençli depresyonlarda lityum ile birlikte kullanılabilir. Ancak lityum ve triptofan'ın fluvoksaminle birlikte kullanıldıklarında, ilacın serotonerjik aktivitesini aşırı güçlendirerek nörotoksik belirtilere yol açma riskini artırabilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu güne dek bir olgu bildirilmiş olmasa da, fluvoksamin ile serotonerjik etkili diğer ilaçların (triptofan, MAO engelleyicileri) birlikte kullanımının Serotonin Sendromu'na yol açma riskinin olabileceği bilinmelidir.

Fluvoksamin'in aşırı doz alınımının belli bir klinik belirtisi yoktur. Bu güne dek aşırı doz nedeniyle ölüm bildirilmemiştir. Aşırı doz alınımında belirtilere yönelik destekleyici tedavilerin yeterli olacağı söylenmektedir (25). Fluvoksamin'in gebelikte ve emzirme sırasında kullanımı ile ilgili yeterince bilgi yoktur.

Paroksetin (Paroxetine, Seroxat® , Tagonis® , Paxil®):

Paroksetin, plazma proteinlerine %95 oranında bağlanır, yarılanma ömrü 21 saat (4-65 saat)tir, aktif yıkım ürünü ise yoktur (2). Paroksetin tedavisinde doza bağlı olarak plazma düzeyi değişiklikleri olabilir. Bu özellik nedeniyle özellikle yaşlılarda yarılanma ömrü uzayabilir, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde ise ilacın farmakokinetiğinde bir değişiklik olmaz (2).

Paroksetin'in yan etkiler ve kullanılabilirlik açısından oldukça güvenilir bir ilaç olduğu ileri sürülmektedir. En sık görülen yan etkiler; bulantı (%16), uyurgezerlik (%16), asteni (%10), sersemlik (%10), terleme (%8) ve çok daha az olarak tremor, ejekülasyon bozukluğu, iştah azalması, idrar yapma ya da tutmada zorluk, libido azalması, idrar sıklığı ve esnemedir (26). 20-40 mg/günlük dozlarda ilacın, kardiyovasküler sistemde kan basıncı, kalp hızı ya da elektrokardiyografi değişikliklerine neden olmadığı gösterilmiştir (27). Uzun süreli kullanımda en sık görülen yan etkiler; baş ağrısı, uyurgezerlik ve uykusuzluktur (28). Paroksetin kullanımını sırasında özkıyımına bağlı 5 ölüm bildirilmiştir. Ancak bu hastalar paroksetin kullanılarak özkıyımında bulunmamışlardır (28). Yine paroksetin tedavisi sırasında bir hastada eritema nodosum, bir hastada hepatit ve bir hastada da pulmoner fibrozis gelişimi bildirilmiştir (28).

Paroksetin'in etkileşime girdiği belirli bir ilaç bildirilmemiştir. İlacın diazepam, fenitoin, propranolol, tranilsipromin ve warfarin'le etkileşmediği gösterilmiştir (2). Ancak ülser tedavisinde kullanılan simetidin'in

(tagamet), paroksetin'in plazma düzeyini artırdığı, fenobarbital'in ise azalttığı bildirilmiştir (2, 29). Paroksetin'e bağlı bildirilmiş Serotonin Sendromu olgusu yoktur. Ancak kullanımda bu olasılık göz önünde bulundurulmalıdır.

Paroksetin'in aşırı doz alınımıyla ilgili bilgiler azdır. Bu güne kadar 16 hastada 850 mg'a yakın dozda ilaç alımı saptanmışsa da konvülsiyon, koma ya da ölüm görülmemiştir ve tüm hastalar destekleyici tedavi ile iyileşmiştir (28). Çalışmalar sınırlı olsa da eldeki bilgiler, paroksetin'in aşırı doz alınımında önemli bir tehlike olmadığını düşündürmektedir. Paroksetin'in gebelikte kullanımıyla ilgili yeterli bilgi yoktur ancak sütle büyük oranda geçtiği bildirilmiştir (15). Sertraline (Sertraline, Zolof, Lustral):

Sertraline, plazma proteinlerine %97 oranında bağlanır, yarılanma ömrü odrtulanma 26 saattir ve kendisinden 9 kat daha zayıf olan aktif yıkım ürünü desmetilsertraline'in yarılanma ömrü de sertraline'den daha uzundur. (2,30). Sertraline'in plazma düzeyleri doza bağımlılık göstermez, ancak plazma klirensi yaşlılarda %40 oranında düşmektedir ve karaciğer ve böbrek yetmezliğindeki etkileşimleri henüz tam olarak bilinmemektedir (2,30)

Sertraline'in yan etkiler ve kullanılabilirlik açısından oldukça güvenilir olduğu söylenmektedir. Sertraline tedavisi sırasında en sık görülen yan etkiye düşük oranda izlenen bulantı ve baş ağrısıdır (30,31) Bu yan etkiler dışında yine seyrek olarak uykusuzluk, dispepsi, uyurgezerlik, tremor, sersemlik, kann ağrısı, diyare, ağız kuruluğu, ajitasyon ,anoreksi, sinirlilik gibi yan etkiler gözlenmiştir. (30,32). Sertraline tedavisi sırasında hastaların yalnızca %4'ü yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda olmuşlardır. Sertraline'in sedasyon yapıcı etkisi olmamasına karşın, anksiyeteli depresyonlularda da kullanılabilirliği ileri sürülmektedir (31). Sertraline'in yaşlılarda psikomotor performansı bozucu etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (33).

Sertraline'in klasik anti depresanlarla birlikte kullanımının plazma düzeylerine etkilediği gösterilmiştir (30). İlacın lityumla birlikte kullanımını, lityumun plazma düzeyi ya da klirensinde değişiklik yapmadığı ancak hastalarda orta ya da ağır şiddette bir tremorun ortaya çıktığı bildirilmiştir (34). Sertraline'in plazma warfarin düzeylerini hafifçe artırarak protrombin zamanını uzattığı gösterilmiştir (35). Digoksin düzeylerine ise etkilememektedir (36). Hayvan çalışmalarında da karaciğer enzim sistemleriyle etkileşmediği ve alkol alınımıyla bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (2). Sertraline'e bağlı Serotonin sendromu bildirilmemiştir. Ancak klinik kullanımda bu olasılık göz önünde bulundurulmalıdır.

Sertralin'in aşırı doz alınmasında ortaya çıkabilecek belirli bir klinik tablo tanımlanmamıştır. Sertralin gastrointestinal sistemden yavaş olarak emildiğinden, aşırı doz alınmasında midenin yılanması ya da aktif kömür verilmesinin yararlı olabileceği söylenmektedir (30). Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından hemodiyaliz, hemoperfüzyon ya da zorlu diürezin etkin tedaviler olamayacağı bilinmelidir. Sertralin'in gebelikte ya da emzirme sırasında kullanımı ile ilgili yeterince bilgi yoktur.

SON SÖZ

Özgül serotonin geri alım engelleyicileri, özellikle depresyon tedavisinde oldukça etkin seçenekler olarak görülmektedirler. Yan etkilerinin klasik antidepresanlara göre oldukça az görülmesi ve hastanın kullanılabilirliğini güçleştirici olmaması önemli avantajlardır. Ancak uzun süreli kullanım, koruyucu tedavideki etkinlikleri ve ilaç etkileşimleri yönünden bilgiler henüz yeterince çok sayıda değildir. Gebelikte kullanımlarının sonuçları belirgin değildir. Aşırı dozda alınmaları tehlikesiz gibi dursa da yeterince olgu sayısı yoktur. Tümünün de özellikle Serotonin Sendromu gibi özgül klinik durumlarla ilgili açık değildir. Ciddi yan etkiler tek olgu bildirimleri şeklindedir ve risk açık değildir. Tüm bu nedenlerle klinik kullanımda etkin seçenekler olarak göz önünde bulundurulmaları ancak hastaların dikkatli izlenmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stark P, Fuller R W, Wong D T (1985): The pharmacologic profile for fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 46 (3) 7-13
2. De Vane C L (1992): Pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 53 (2) suppl 13-20
3. Blackwell B (1987): Newer antidepressant drugs. *Psychopharmacology, The Third Generation of Progress* ed. H Y Meltzer Chap 105 1041-1049 Raven Press NY
4. Cooper G L (1988): The safety of fluoxetine an update. *Br J Psychiatry* 153 (suppl 3) 77-86
5. Venkataraman S, Naylor M W, King C A (1992): Mania associated with fluoxetine treatment in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 31 (2): 276-281
6. Teicher M H, Glod C, Cole J O (1990): Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 147, 207-210
7. Power A C, Cowen P J (1992): Fluoxetine and suicidal behavior. *Br J Psychiatry* 161, 735-41
8. Baldwin D, Bullock T, Montgomery D, Montgomery S (1991): 5-HT reuptake inhibitors tricyclic antidepressants and suicidal behavior. *Int Clin Psychopharmacol* 6 suppl. 3 49-55
9. *Manual of Clinical Psychopharmacology* (1991) Second edition, ed. A F Schatzberg, J O Cole. American Psychiatric Press inc. pp 74-75
10. Zajecka J, Fawcett J, Schaff M, Jeffries H, Guy C (1991): The role of serotonin in sexual dysfunction. Fluoxetine associated orgasm dysfunction. *J Clin Psychiatry* 52: 66-68
11. Hoehn-Saric R, Lipsey J R, McLeod D R (1990): Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 10: 343-345
12. Miller L G, Bowman R C, Mann D, Tripathy A (1989): Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 10:343-345

13. Pearson H J (1989): Influence on fluoxetine with carbamazepine. *Am J Psychiatry* 146: 552-54
14. Tate J L (1989): Extrapiramidal symptoms in a patient taking haloperidol and fluoxetine. *Am J Psychiatry* 146: 399-400
15. Leonard B E (1992): Pharmacological differences of serotonin reuptake inhibitors and possible clinical relevance. *Drugs* 43 suppl. 2 3-10
16. Sternbach H (1991): The Serotonin Syndrome. *Am J Psychiatry* 148:6, 705-713
17. Schmidt M J, Fuller R W, Wong D T (1988): Fluoxetine, a highly selective serotonin reuptake inhibitors. A review of preclinical studies. *Br J Psychiatry* 153 suppl. 3 65-69
18. Schweizer E, Rickels K, Amsterdam J D, Fox I, puzzuoli G, Weise C (1990): What constitutes an adequate antidepressant trial for fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 51: 8-11
19. Rickels K, Smith W T, Claudin V, Amsterdam J B, Weisse C, Settle G P (1985): Comparison of two dosage regimens of fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 51:8-11
19. Rickels K, Smith W T, Claudin V, Amsterdam J B, Weisse C, Settle G P (1985): Comparison of two dosage regimens of fluoxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 46 (3) 38-41
20. Classen V, Davies J E, Hartling G, Blacheta P (1977): Fluvoxamine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor. *Br J Pharmacol* 60, 505-516
21. Burrow G D, McIntyre I M, Judd F K, Norman T R (1988): Clinical effects of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depressive illness. *J Clin Psychiatry* 49 (suppl. 8) 18-22
22. Wakelin J S (1986): Fluvoxamine in the treatment of the older depressed patient; double blind, placebo controlled data. *Int Clin Psychopharmacol* 1, 221-230
23. Curran H V, Shine P, Lader M (1986): Effects of repeated doses of fluvoxamine, mianserin and placebo on memory and measures of sedation. *Eur J Clin Pharmacol* 29
24. Curran H V, Lader M (1986): The psychopharmacological effects of repeated doses of fluvoxamine, mianserin and placebo in healthy human subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 29, 601-607
25. Fluvoxamine in perspective (1989) ADIS Press International Limited
26. Feighner J P (1992): A double blind comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed outpatients. *Int J Clin Psychopharmacol* Vol 6 suppl. 4 31-35
27. Warrington S J, Lewis Y (1992): Cardiovascular effects of antidepressants: studies of paroxetine in healthy man and depressed patients. *Int J Clin Psychopharmacol* Vol 6 suppl. 4 25-30
28. Jenner P N (1992): Paroxetine: pharmacol Vol 6 suppl. 4 69-80
29. Johnson A M (1992): Paroxetine: pharmacological review. *Int J Clin Psychopharmacol* Vol 6 suppl. 4 15-24
30. Murdoch D, Mc Tavish D (1992): Sertraline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder. *Drugs* 4 (4): 604-624.
31. Thompson C (1991): Sertraline in a primary care setting. *Biological Psychiatry* Vol 2 ed. G Racagni et al. 865-866
32. Doogan D P, Caillard V (1992): Sertraline in the prevention of depression. *Br J Psychiatry* 160, 217-222
33. Hindmarch I, Shillingford J, Shillingford C (1990): The effects of sertraline on psychomotor performance in elderly volunteers. *J Clin Psychiatry* 51 (suppl. 12) 34-36.
34. Wilner K D, Lazar J D, Von Deutsch D A, Apseloff G, Gerber N (1991): The effects of sertraline on steady state lithium levels and renal clearance of lithium. *Biol Psychiatry* 29:3S45
35. Wilner K D, Lazar J D, Apseloff G, Gerber N, Yurkewicz L (1991): The effects of sertraline on the pharmacodynamics of warfarin in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* Vol 29 No 11S P-03-07
36. Forster P L, Dewland P M, Muirhead D, Rappoport W G (1991): The effects of sertraline on plasma concentration and renal clearance of digoxin. *Biol Psychiatr* Vol 29 No 11S P-03-07.