

# INTERAKCJE LEKÓW – ELEMENTY ISTOTNE W PRAKTYCE KLINICZNEJ

*mgr farm. Ewa ZYGADŁO*

Po rocznej działalności Centrum Informacji o Leku – <http://leki-informacje.pl> i zebraniu pewnych doświadczeń związanych z obszarami zainteresowań lekarzy, farmaceutów oraz pytań, jakie wpływają do CIL od pacjentów, postanowiliśmy zaproponować Czytelnikom „Czasopisma Aptekarskiego” cykl artykułów na temat interakcji leków w praktyce klinicznej.

Dlaczego właśnie interakcje? Dlatego, że obok działań niepożądanych i przeciwwskazań do stosowania leków pytania o interakcje należą do głównych zagadnień interesujących zarówno specjalistów jak i pacjentów korzystających z usług CIL.

Pierwszy artykuł zatytułowany „Interakcje leków – elementy istotne w praktyce klinicznej” ma na celu przypomnienie najważniejszych zagadnień praktycznych z zakresu interakcji leków. Natomiast kolejne artykuły będą przedstawiały w sposób bardziej szczegółowy te interakcje, które powinny być wzięte pod uwagę przy wypisywaniu i stosowaniu leków u pacjentów.

## CO TO SĄ INTERAKCJE LEKÓW?

Mówi się potocznie, że interakcje leków występują wówczas, gdy działanie jednego leku jest zmieniane przez działanie innego leku, jedzenie, napoje lub

ekspozycję na środowiskowe czynniki chemiczne (1). Inaczej można powiedzieć, że interakcja leków jest zjawiskiem polegającym na wzajemnym oddziaływaniu podanych jednocześnie kilku leków, w wyniku którego zmienia się końcowy efekt działania niektórych z nich. Jest to wpływ jednego leku na końcowy wynik działania drugiego, jednocześnie zastosowanego leku (2).

Interakcje mogą być szkodliwe dla organizmu ludzkiego, jeśli następuje np. wzrost stężenia leku w organizmie, a tym samym zwiększenie toksyczności leku. Przykładem może być równoczesne stosowanie statyn i azolowych leków przeciwgrzybiczych. Przy takim połączeniu następuje zwiększone ryzyko wystąpienia uszkodzeń mięśni szkieletowych w postaci miopatii, a nawet ryzyko wystąpienia rozpadu komórek mięśniowych, czyli rhabdomyolizy. Innym przykładem może być przyjmowanie przez pacjentów leków przeciwdepresyjnych z grupy inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO) i jednoczesne spożywanie pokarmu bogatego w tyraminę (np. żółtego sera). Grozi to wystąpieniem zagrażającego życiu nagłego wzrostu ciśnienia krwi.

Także zmniejszenie skuteczności danego leku może być wynikiem interakcji i może czasa-

mi być tak bardzo szkodliwe jak nasilenie działania leku. Na przykład pacjenci zażywający warfarynę i stosujący ryfampicynę potrzebują wyższej dawki warfaryny, aby utrzymać jej stężenie na wymaganym poziomie i zachować odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe. Natomiast pacjenci przyjmujący tetracykliny lub chinolony powinni unikać leków z grupy *antacida* i przetworów mlecznych (lub też przyjmować te produkty w innym czasie) ze względu na zmniejszenie lub zniesienie działania przeciwbakteryjnego spowodowanego upośledzeniem wchłaniania ww. leków z pokarmu.

Jednakże niektóre interakcje mogą być także korzystne: np. łączne ordynowanie przez lekarzy leków moczopędnych z beta blokerami w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Obserwujemy wtedy wystąpienie korzystnego efektu addytywnego związaneego z interakcjami pomiędzy ww. lekami i osiągnięcie lepszego efektu terapeutycznego niż w przypadku stosowania tych leków oddzielnie.

## JAK CZĘSTO WYSTĘPUJĄ INTERAKCJE LEKÓW?

Nie wiadomo dokładnie, jak powszechne są interakcje leków. Wiadomo jednak, że im więcej leków zażywa pacjent,

► tym większe jest prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji niepożądanych.

Jedno z badań przeprowadzonych w szpitalu w Stanach Zjednoczonych (3) wykazało, że reakcje niepożądane u pacjentów przyjmujących od 6 do 10 leków pojawiały się u 7% pacjentów, natomiast w przypadku stosowania od 16 do 20 leków u 40% pacjentów zanotowano takie reakcje niepożądane, co wskazuje na nieproporcjonalnie duży wzrost. Możliwa interpretacja powyższych wyników jest taka, że zastosowane leki wchodziły między sobą w szkodliwe interakcje.

W innym badaniu, prowadzonym na grupie 2422 pacjentów w ciągu 25 dni, wykazano, że 113 pacjentów (4,7%) zażywało leki, które mogły potencjalnie wchodzić ze sobą w interakcje. Jednakże wystąpienie interakcji zaobserwowano tylko u 7 pacjentów, tzn. 0,3% (4). W kolejnym badaniu prowadzonym przez 5 dni na grupie 44 hospitalizowanych pacjentów stosujących od 10 do 17 leków zidentyfikowano 77 potencjalnych interakcji leków, ale tylko jedną interakcję występującą rzeczywiście i cztery prawdopodobne, odpowiadające za reakcje niepożądane, co stanowi 6,4% (5). Późniejsze badanie wśród pacjentów przyjmujących leki przeciwdrgawkowe wykazało, że 6% przypadków toksycznego działania leków było spowodowanych interakcjami leków (6). Liczby powyższe są bardzo niskie w porównaniu z późniejszymi badaniami przeprowadzonymi w jednym ze szpitali na grupie 927 pacjentów. Badania te bowiem wykazały, że pacjenci otrzymali 1004 potencjal-

ne kombinacje leków wchodzących w interakcje. W tym przypadku zmiany dawkowania leków zostały przeprowadzone u 44% pacjentów (7).

Podsumowując powyższe, można stwierdzić, że kilkanaście badań przeprowadzonych na grupie ponad 370.000 pacjentów opieki podstawowej i specjalistycznej wykazało, że procent pacjentów, którzy mogli doświadczyć potencjalnych interakcji leków, wahał się w granicach od 2,2% do 70,3%. Ponad 11,1% pacjentów w badanych populacjach faktycznie doświadczyło objawów, które można przypisać interakcjom (3).

Interakcje leków mogą być także przyczyną hospitalizacji, chociaż takie przypadki zdarzają się stosunkowo rzadko. W jednym, trwającym dziesięć tygodni badaniu na 691 przyjęć do szpitala 68 hospitalizacji (9,8%) było związanych z przyjmowanymi lekami, a trzy (0,4%) nastąpiły z powodu interakcji leków (4).

Jeżeli zaś chodzi o dane z aptek otwartych, to jedno z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych wykazało 4,1% interakcji występujących w grupie leków wydawanych z przepisu lekarza (8), natomiast inne badanie wskazuje tylko na 2,9% interakcji (9). Podobne badanie przeprowadzone w Szwecji wykazało 1,9% przypadków interakcji leków (10).

Tak duże procentowe różnice w stwierdzaniu interakcji leków wynikają z różnych przyczyn. Często jest to spowodowane brakiem raportowania lub słabym raportowaniem przez lekarzy i farmaceutów działań niepożądanych spowodowanych przez interakcje. Wynika to za-

zwyczaj z braku czasu lub nierozpoznania działań niepożądanych przez specjalistów, ale także przez samych pacjentów. W wielu przypadkach pacjenci, zamiast zgłaszać złe samopoczucie po stosowanych lekach, przerywają przyjmowanie jednego lub więcej leków, nie mówiąc, z jakich powodów.

Żadne z przytoczonych powyżej badań nie daje więc jasnej odpowiedzi na pytanie, jak często interakcje leków występują w praktyce. Jednakże nawet te przytoczone najniższe liczby wskazują, że taki problem realnie istnieje i że wielu pacjentów, szczególnie starszych oraz/i przyjmujących dużą liczbę leków, jest narażonych na szkodliwe działanie interakcji.

### JAK INTERAKCJE LEKÓW POWINNY BYĆ TRAKTOWANE PRZEZ SPECJALISTÓW OPIEKI ZDROWOTNEJ?

Powyższe wyniki badań pozwalają wysnuć wniosek, że leczenie pacjentów więcej niż jednym lekiem równocześnie jest bardzo ryzykowne. Byłby to jednak wniosek niewłaściwy. Wiele danych wskazuje na to, że niektóre leki u jednego pacjenta wchodziły w interakcje i dają wyraźne objawy niepożądane, u innego zaś takich objawów nie wywołują. To zjawisko daje częściowo odpowiedź na pytanie, dlaczego niektóre interakcje leków pozostają latami nie opisane.

Dobrym przykładem ilustrującym powyższe stwierdzenie może być przypadek wzrostu poziomu digoksyny po zastosowaniu chinidyny. Tego typu przykład, przez wiele lat nieznan, sugeruje, że pacjenci najwy-

rażniej dobrze tolerują niepożądane interakcje, a wielu doświadczonych lekarzy przyjmuje je do wiadomości (tj. podwyższenie lub spadek poziomu leku w surowicy), nie rozpoznając, że takie działanie leku jest efektem interakcji.

Jedną z przyczyn, dla której często trudno jest wychwycić interakcje, są różnice osobnicze pacjenta. Obecnie znamy wiele czynników predysponujących lub chroniących pacjenta przed wystąpieniem interakcji, ale w praktyce nadal nie możemy stwierdzić w 100%, kiedy dana interakcja wystąpi, a kiedy nie. Łatwym rozwiązaniem tego problemu jest ordynowanie pacjentowi leków, które nie wchodzi z sobą w interakcje. Jednakże takie rozwiązanie nie zawsze jest możliwe. W wielu przypadkach lekarz ordynuje więc leki, które wchodzi z sobą w interakcje. Z punktu widzenia klinicznego może być to dobre rozwiązanie, ale tylko wtedy, gdy zostały podjęte odpowiednie środki ostrożności i kiedy korzystać z zastosowanej terapii przewyższa ryzyko dla pacjenta. Na ogół przyjmuje się, że jeżeli efekty interakcji są dobrze monitorowane, to można na nie zezwolić. W wielu przypadkach wystarczy zastosować odpowiednią dawkę leku, często interakcje są bowiem zależne od dawki. Po zmniejszeniu dawki leku powodującego interakcje efekty działania drugiego leku też się zmniejszają.

Dawkowanie leku, który wchodzi w interakcje, może stać się kluczowe. Na przykład jednoczesne stosowanie izoniazydów i fenytoiny powoduje

wzrost stężenia fenytoiny w surowicy krwi, szczególnie u tych osób, które słabo metabolizują izoniazyd. Osiągnięty wówczas poziom stężenia fenytoiny może okazać się toksyczny. Jeżeli jednak poziom fenytoiny w surowicy będzie odpowiednio monitorowany, a dawki zmniejszone, stężenie fenytoiny może

pozostać na poziomie terapeutycznym.

Niektóre interakcje mogą być zniwelowane poprzez zastosowanie innego leku tej samej grupy. Na przykład poziom doksykliny w surowicy staje się poziomem subterapeutycznym, jeżeli w tym samym czasie podaje się pacjentowi fenytoinę,



## Recepta na dobrą aptekę

# UNGUATOR®

## MIKSER RECEPTUROWY



**Kompletny system przygotowania maści, kremów i czopków składający się z urządzenia miksującego, mieszadeł, pojemników-tub na maści i kremy, końcówek dozujących, aplikatorów, foremek na czopki i globulki**

◆ **ponad 5 lat na rynku** ◆

◆ **co czwarta apteka używa już miksera recepturowego UNGUATOR®** ◆

◆ **jakość pojemników-tub i pozostałych akcesoriów zgodna z wymogami Farmakopei VII i potwierdzona Świadectwem Jakości** ◆

◆ **fachowe doradztwo i sprzedaż, własny serwis gwarancyjny i pogwarancyjny** ◆

◆ **Certyfikat Jakości ISO 9001:2000** ◆

**zapraszamy na naszą stronę internetową [www.eprus.com.pl](http://www.eprus.com.pl)**

◆ miksery recepturowe UNGUATOR ◆ wagi laboratoryjne ◆ komory laminarne FARMA-FIL ◆ oczyszczacz FARMA-WENT ◆ suszarki laboratoryjne ◆ sterylizatory i autoklawy ◆  
 ◆ destylatory i demineralizatory ◆ utensylia recepturowe ◆ higrometry ◆ termometry ◆ urządzenia do diagnozy skóry ◆ systemy szlifów aptecznych EVEREST ◆  
 ◆ chłodzarki farmaceutyczne FARMA-TERM ◆ wielofunkcyjne urządzenia diagnostyczne MILLENIUM ◆ wagi i ciśnioniomierze dla pacjentów ◆

43-300 Bielsko - Biała, ul. Laszczyńska 32, tel./fax (033) 497-73-70, fax (0-33) 815-15-44, e-mail: eprus@eprus.com.pl

▶ barbiturany lub karbamazepinę. Jednakże podanie innego leku z grupy tetracyklin wydaje się nie wpływać na jego stężenie po jednoczesnym podaniu ww. leków. Erytromycyna powoduje podnoszenie się poziomu lowastatyny w surowicy krwi ze względu na hamowanie jej metabolizmu. Jeżeli natomiast zamiast lowastatyny podamy prawastatynę, nie obserwujemy tego działania, gdyż te dwie statyny są metabolizowane w różny sposób. W związku z powyższym bardzo ważne jest niestosowanie automatycznie tych samych informacji o interakcjach dotyczących jednego leku danej grupy do innego leku tej samej grupy. Zdarza się bowiem, że w określonej grupie leków jeden z nich wchodzi w szkodliwe interakcje, a drugi nie.

Podsumowując, należy dodać, że zmienność reakcji pacjentów na te same interakcje leków doprowadziła do bardzo różnorodnych nawyków lekarzy w ordynowaniu leków. Niektórzy klinicyści, mający za sobą wiele negatywnych doświadczeń zwią-

zanych z interakcjami leków, stali się przewrażliwieni na punkcie interakcji, co doprowadziło do tego, że wcale lub bardzo niechętnie stosują u pacjentów schematy leczenia, w których występują interakcje leków. Taka postawa lekarzy jest często podtrzymywana i promowana przez różne tabele i opracowania, które nie rozróżniają interakcji istotnych klinicznie i bardzo dobrze udokumentowanych od tych, które wystąpiły u pojedynczego pacjenta i u których odpowiedź na daną interakcję była bardzo specyficzna. Do takiej sytuacji można dopasować przysłowie mówiące o tym, że „jedna jaskółka wiosny nie czyni”.

Tak jest też w przypadku leków. Poważna reakcja niepożądana na interakcje leków występująca u jednego pacjenta nie oznacza, że podanie takiej samej kombinacji leków wywoła u innego pacjenta taką samą lub podobną reakcję niepożądaną. Obok grupy klinicystów przeciwnych stosowaniu leków mogących wywołać niepożądane reakcje związane z interak-

cjami leków dużą grupę stanowią również klinicyści, którzy w swojej praktyce nie biorą pod uwagę występowania interakcji i tym samym wystawiają swoich pacjentów na niepotrzebne ryzyko. Wynika to być może z faktu, że lekarze ci nie spotkali się w swojej praktyce z niepożądanymi działaniami dotyczącymi interakcji leków lub też uważają, że nie mają one istotnego znaczenia klinicznego. Przykładem może tu być stosowanie cyzaprydu z lekami dającymi interakcje, mimo wiedzy, że tego typu interakcje mogą powodować ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, która może spowodować nagłą śmierć pacjenta.

Wniosek, jaki płynie z opisu tych dwóch skrajnych postaw lekarzy jest następujący. **Do interakcji leków należy podejść w sposób wyważony. Wiele kombinacji leków stosowanych równocześnie, mimo opisanych interakcji daje pozytywne efekty leczenia. W tych przypadkach należy jedynie zastosować odpowiednie środki ostrożności. Natomiast w nielicznych przypadkach, w których łączne stosowanie określonych leków jest przeciwwskazane ze względu na występowanie poważnych i dobrze opisanych interakcji, należy z takiego połączenia zrezygnować.**

### **JAKIE DZIAŁANIA PRZEDSIĘWZIĄĆ, ABY ZAPOBIEGAĆ INTERAKCJOM?**

Aby prawidłowo kontrolować i rozwiązywać problemy związane z interakcjami, należy skoncentrować się na tych pacjen-

Tabela 1. Kontrolowanie i zarządzanie interakcjami leków

#### **Należy unikać łączenia leków**

- wybór alternatywnego leku

#### **Należy dostosować dawkę**

- może to być potrzebne wtedy, gdy rozpoczyna się lub kończy terapię lekiem wchodzącym w interakcje

#### **Należy monitorować pacjenta**

- jeżeli jest to ważne i praktyczne

#### **Należy kontynuować wcześniejsze leczenie**

- jeżeli występujące interakcje zapewniają optymalne leczenie danej jednostki chorobowej lub jeżeli występujące interakcje nie są znaczące klinicznie

tach, którzy zażywają leki potencjalnie wchodzące w interakcje. Kolejne kroki to przyjęcie odpowiedniego planu działania przedstawionego w tabeli 1 i opisanego poniżej.

Kontrolowanie i zarządzanie interakcjami leków to:

### 1. Unikanie łączenia leków

Jeżeli potencjalne ryzyko wystąpienia poważnej interakcji przewyższa korzyści z zastosowanego połączenia leków, należy wybrać taki lek, który nie będzie wchodził w znaczące klinicznie interakcje. Jeżeli jednak nie można zastąpić jednego leku innym, to zastosowana terapia musi czasowo ulec zmianie.

### 2. Dostosowanie dawki

Jeżeli końcowym efektem działania interakcji jest zmniejszenie lub zwiększenie siły działania leku, to modyfikacja dawki jednego lub obydwu leków może zrekompensować ten efekt. **Modyfikacja dawki może być konieczna wówczas, gdy lek powodujący interakcje jest włączany lub wycofywany z terapii.**

Jeżeli interakcja z punktu widzenia klinicznego jest nieznaczna, a pacjent nie ma czynników ryzyka predysponujących go do wystąpienia interakcji, to modyfikacja dawki może nie być konieczna. W przypadku, gdy interakcja jest określona jako rzadko występująca lub teoretyczna, modyfikacja dawki nie jest wskazana u większości pacjentów przyjmujących leki.

### 3. Monitorowanie pacjenta

Jeżeli zastosowano połączenie leków potencjalnie wchodzących ze sobą w interakcje,

będzie to być może wymagało monitorowania. Podjęcie decyzji o monitorowaniu stosowanych leków będzie zależało od wielu czynników: charakterystyki badanego pacjenta, współistniejących chorób, czasu wprowadzenia leku powodującego interakcję oraz oczekiwanego czasu działania interakcji.

### 4. Kontynuowanie wcześniejszego leczenia

Jeżeli występujące interakcje zapewniają optymalne leczenie danej jednostki chorobowej lub jeżeli występujące interakcje nie są znaczące klinicznie, stosowanie leków u pacjenta może pozostać niezmienione. Może jedynie istnieć konieczność uzasadnienia takiej decyzji w dokumentach pacjenta.

### 5. Raportowanie występujących interakcji

Może się zdarzyć, że nie będzie można znaleźć zbyt wielu informacji na temat interakcji danego leku z innymi, szczególnie wtedy, kiedy jest to lek niedawno wprowadzony do obrotu i jeżeli np. lek w fazie badań klinicznych był przyjmowany przez grupę 1500 pacjentów. Mibefradil (Posicor firmy Roche) został wycofany z rynku w 1998 roku ze względu na doniesienia o poważnych interakcjach z innymi lekami. Problem został zauważony dopiero po wprowadzeniu leku do obrotu.

**Bardzo ważne jest zgłaszanie przez lekarzy i farmaceutów wszystkich podejrzewanych interakcji leków dotyczących nowych produktów i/lub też poważnych interakcji dotyczących dobrze znanych produktów leczniczych.**

## PODSUMOWANIE

Nie wszystkie interakcje leków są istotne z punktu widzenia klinicznego, ale nie oznacza to, że możemy je ignorować. Wręcz przeciwnie: **należy być wyczulonym na te interakcje, które są ważne. Wiedza o dobrze znanych i istotnych interakcjach jest bardzo pomocna w prawidłowym przepisywaniu i stosowaniu leków.** Dodatkowo należy pamiętać, że niektóre grupy pacjentów, takie jak np. ludzie starsi lub ci, którzy stosują wiele leków równocześnie, są grupami najbardziej podatnymi na wystąpienie interakcji. Stosowanie się do podstawowych zaleceń przedstawionych w niniejszym artykule może znacznie zmniejszyć prawdopodobieństwo przepisywania i stosowania leków wchodzących ze sobą w poważne interakcje.

Warto pamiętać o podstawowych zasadach dotyczących interakcji leków:

- **Interakcje leków występują wtedy, gdy dwa lub więcej leków oddziałuje na siebie w taki sposób, że skuteczność lub toksyczność jednego lub większej liczby leków ulega zmianie.**
- **Mimo że nie wszystkie interakcje leków są istotne z punktu widzenia klinicznego, to należy być wyczulonym na te, które są ważne. Zapamiętanie głównych grup leków, które wchodzi w znaczące z punktu widzenia klinicznego interakcje, jest bardzo pomocne w prawidłowym przepisywaniu i stosowaniu leków.**

- ▶
  - Istnieje wiele grup leków, które mogą powodować wystąpienie klinicznie znaczących interakcji. Do grup tych zaliczamy głównie leki, które mają wąski współczynnik terapeutyczny, czyli mały przedział między dawką terapeutyczną a toksyczną, te leki, które wymagają uważnego monitorowania stosowanych dawek, oraz te, które hamują lub indukują enzymy wątrobowe. Leki OTC oraz produkty ziołowe mogą także wchodzić w interakcje z lekami wydawanymi z przepisu lekarza.
  - Działanie i stopień ważności interakcji leków może różnić się znacząco u każdego pacjenta. Różne czynniki mogą wpływać na podatność pacjenta na interakcje leków. Niektóre grupy pacjentów, takie jak np. ludzie starsi oraz ci, którzy przyjmują dużą liczbę leków, są grupami najbardziej podatnymi na wystąpienie interakcji.
  - Interakcje leków najczęściej zdarzają się wtedy, kiedy do terapii zostaje wprowadzony lek wywołujący interakcje lub kiedy taki lek zostaje wycofany z terapii. Czas występowania interakcji może się różnić w zależności od dawki, drogi podania, ważności aktywnych metabolitów oraz czasów półtrwania leków włączonych do terapii (a zwłaszcza leku, który został włączony do terapii jako ostatni).
  - Jeżeli potencjalne ryzyko wystąpienia poważnej interakcji przewyższa korzyści z zastosowanego połączenia leków należy wybrać, jeżeli to możliwe, inny lek. Kolejne działania zapobiegające interak-

cyjom leków to zmiana dawki jednego lub dwóch leków, jeżeli jeden z nich jest wprowadzany lub wycofywany z terapii. W przypadku, kiedy jest to możliwe i praktyczne, należy monitorować pacjenta.

- Bardzo ważne jest zgłaszanie przez lekarzy i farmaceutów wszystkich podejrzewanych interakcji leków dotyczących nowych produktów i/lub też poważnych interakcji dotyczących dobrze znanych produktów leczniczych.

*Źródło: The National Prescribing Centre, MeReC Bulletin, Volume 10, Number 4, 1999, Stockley I.H. Rozdział 1, Pharmaceutical Press, London 2007.*

#### Piśmiennictwo:

1. Stockley I.H.: Rozdział 1, *Pharmaceutical Press*, London 2007.
2. *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej.* – pod red. Krystyny Orzechowskiej-Juzwenko, Górnicki Wydawnictwo Medyczne 2006.
3. Jankel C.A., Speedie S.M.: *Detecting drug interactions: a review of literature*, *Ann Pharmacoter* 1990; 24: 982-989.
4. Stanton L.A., Peterson G.M., et al.: *Drug-related admission to an Australian Hospital*, *J Clin Phar Ther* 1994; 19: 341-347.
5. Smith J.W., Seidl L.G., Cluff L.E.: *Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. V. Clinical factors influencing susceptibility*, *Ann. Intern. Med.* (1969) 65, 629.
6. Puckett W.H., Visconti J.A.: *An epidemiological study of the clinical significance of drug-drug interactions in a private community hospital*. *Am. J. Hosp. Pharm.* (1971) 17, 205.
7. Schuster B.G., Fleckstein L., Wilson J.P., Peck C.C.: *Low incidence of adverse reactions due to drug-drug interaction in a potentially high risk population of medical inpatients*. *Clin. Res.* (1982) 30, 258 A.
8. Manon-Espaillet R., Burstine T.H., Remler B., Reed R.C., Osorio I.: *Antiepileptic drug intoxication: factors and their significance*. *Epilepsia* (1991) 32, 96-100.
9. Haumschild M.J., Ward E.S., Bishop J.M., Haumschild M.S.: *Pharmacy-based computer system for monitoring and reporting drug interactions*, *Am. J. Hosp. Pharm.* (1987), 44, 345.
10. Rupp M.T., De Young M., Schondelmeyer S.W.: *Prescribing problems and pharmacist interventions in community practice*. *Med. Care* (1992), 30, 926-40.
11. Rotman B.L., Sullivan A.N., McDonald T., DeSmedt P., Goodnature D., Higgins M., Suremond H.J., Young C.Y., Owen D.K.: *A randomized evaluation of a computer-based physician's workstation; design considerations and baseline results*. *Proc. Ann. Symp. Comput. Appl. Med. Care.* (1995) 693-7.
12. Linnarsson R.: *Drug interactions in primary health care. A retrospective database study and its implications for the design of computerized decision support system*. *Scand. J. Prim. Health Care* (1993), 11, 181-6.