



Farmakodynamiczne interakcje międzylekowe na oddziale intensywnej terapii – obserwacje jednośrodkowe i przegląd piśmiennictwa

Pharmacodynamic drug-drug interactions in the intensive care unit –
single-center experience and literature review

Piotr Łój¹, Aleksandra Olender², Weronika Ślęzak², Łukasz Krzych¹

¹Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski w Katowicach,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Studenckie Koło Naukowe, Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski w Katowicach,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

WSTĘP: Interakcje międzylekowe (DDIs) stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia w codziennej praktyce klinicznej na oddziale intensywnej terapii (ICU). DDI dzielą się na farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Celem pracy była ocena częstości występowania i możliwych skutków interakcji farmakodynamicznych na ICU na przestrzeni 12 miesięcy.

MATERIAŁ I METODY: Dokonano retrospektywnej analizy kart historii choroby 43 kolejnych pacjentów (11 kobiet, 32 mężczyzn) w wieku 62 ± 15 lat, hospitalizowanych między styczniem 2015 a lutym 2016 r. na wieloprofilowym ICU. Wyszukano i oceniono interakcje farmakodynamiczne. Analizie poddano tylko ciężkie i klinicznie istotne DDI.

WYNIKI: Mediana w skali SAPS II wyniosła 53 (IQR 38–67), średni czas pobytu na oddziale 12 (6–12) dni, mediana liczby leków przyjmowanych przez pacjentów – 22 (12–27). Zidentyfikowano 27 (16–41) DDI w przeliczeniu na pacjenta, z czego 3 (1–7) stopnia ciężkiego. Całkowita liczba zidentyfikowanych farmakodynamicznych ciężkich i istotnych klinicznie DDI wynosiła 1189 z czego 320 poddano szczegółowej analizie. Nie badano i nie stwierdzono skutków klinicznych tych DDI.

WNIOSKI: Identyfikacja DDI oraz ich skutków klinicznych jest wyzwaniem w praktyce lekarskiej, zwłaszcza przez wzgląd na wielolekowość u pacjentów na ICU. Pomimo znaczącej liczby pDDI w warunkach ICU, ocena ich efektów klinicznych wymaga dalszych analiz.

SŁOWA KLUCZOWE

interakcje międzylekowe, farmakodynamika, oddział intensywnej terapii

Received: 29.05.2017

Revised: 23.06.2017

Accepted: 13.07.2017

Published online: 26.03.2018

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Łukasz Krzych, Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski w Katowicach,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel. + 48 32 789 42 01, e-mail: lkrzych@sum.edu.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl



ABSTRACT

INTRODUCTION: Drug-drug interactions (DDIs) constitute a serious health hazard in everyday clinical practice in the intensive care unit (ICU) setting. DDIs can be divided into pharmacokinetic and pharmacodynamic. We sought to investigate the quantity and quality of possible pharmacodynamic DDIs, and their possible side effects in ICU patients over a 12-month period.

MATERIAL AND METHODS: This retrospective study covered data on the pharmacological treatment of 43 consecutive patients (11 F, 32 M) aged 62 ± 15 years, hospitalized between 01.2015 and 02.2016 in a mixed ICU. Pharmacokinetic DDIs were identified and graded. Only severe and clinically important DDIs were subjected to further analysis.

RESULTS: The median baseline SAPS III was 53 (IQR 38–67) points. The median ICU stay was 12 (6–25) days. The subjects were treated with a median number of 22 (12–27) drugs. We identified 27 (16–41) possible DDIs per patient, including 3 (1–7) DDI of a severe grade. The total number of severe and clinically important pharmacodynamic pDDIs was 1189 and 320 of them were analyzed in details. Despite the gross number of those life-threatening conditions identified, no clinical sequelae of DDIs were recognized.

CONCLUSIONS: DDIs as well as their effects are challenging for precise evaluation, especially due to the need for multidrug treatment in ICU patients. Despite the gross number of pDDIs in the ICU setting, further investigations are needed to examine their clinical sequelae.

KEY WORDS

drug-drug interactions, pharmacodynamics, intensive care unit

WPROWADZENIE

Pacjent na oddziale intensywnej terapii (OIT) jest najbardziej, spośród wszystkich innych grup globalnie hospitalizowanych, narażony na wystąpienie działań niepożądanych leków (*Adverse Drug Reaction* – ADR) [1]. W niektórych badaniach występują one u ponad 25% osób leczonych na tego typu oddziałach. Wynika to z takich aspektów, jak: polipragmazja, złożone dawkowanie leków, ciężkość i wielość chorób, a także stan patofizjologiczny pacjenta, zmieniający kinetykę leków [2]. Implikacje tych zdarzeń mogą mieć cięższy przebieg niż u chorych z pozostałych oddziałów szpitalnych, przede wszystkim z uwagi na współistniejącą niewydolność wielonarządową. Istotne są również skutki farmakoekonomiczne, gdyż koszt ADR szacuje się na 6000–9000 dolarów w przypadku każdego zdarzenia [3]. Wykazano, że wprowadzenie do zespołu OIT farmaceuty klinicznego skutkowało 129 interwencjami w ciągu zaledwie 4,5 miesiąca. Wyceniono, że ich efekt przyniósł oszczędności między 205 919 a 280 421 dolarów [4]. Za ponad 15% ADR mogą odpowiadać interakcje międzylekowe (*Drug-Drug Interaction* – DDI) [5].

DDIs mogą mieć charakter farmakokinetyczny lub farmakodynamiczny. Interakcja farmakodynamiczna ma miejsce, gdy działania farmakologiczne różnych leków potęgują się (addycja), zwalczają (antagonizm) lub zachodzi nowe działanie, nieobserwowane dla pojedynczych preparatów.

Celem pracy była 12-miesięczna analiza występowania pDDI o charakterze farmakodynamicznym, ich

ciężkości oraz potencjalnych konsekwencji klinicznych u krytycznie chorych leczonych na OIT.

MATERIAŁ I METODY

Retrospektywnej analizie poddano dokumentację medyczną 43 kolejnych chorych hospitalizowanych na OIT w okresie 01.2015–02.2016. Interakcje zdefiniowano i klasyfikowano zgodnie z wytycznymi Stockley's Drug Interactions [6]. Pod względem ciężkości pDDI podzielono na interakcje stopnia:

- ciężkiego – o wysokiej istotności klinicznej: leki należy stosować bardzo ostrożnie lub unikać połączenia, a ryzyko stosowania może być większe niż korzyści; interakcja może zagrażać zdrowiu i życiu lub wymagać zdecydowanych interwencji klinicznych;
- średniego – o umiarkowanej istotności klinicznej: leki należy stosować ostrożnie, konieczne może być monitorowanie stężenia lub efektu działania leku, a także modyfikacja dawki;
- lekkiego – o niskiej istotności klinicznej: interakcja może być istotna przy nagromadzeniu innych interakcji lub chorób współistniejących, lub występuje rzadko.

Szczegółowej analizie poddano jedynie średnie i ciężkie potencjalne DDI (pDDI), nie uwzględniając interakcji świadomych (np. addycja efektu hipotensyjnego tiazydów i inhibitorów konwertazy angiotensyny), oczywistych (wynikających z mechanizmu działania leku) oraz niwelowanych standardowym monitorowaniem pacjenta na OIT.



Wykorzystano metody statystyki opisowej. Zmienne ilościowe przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego (zmienne o charakterze normalnym) lub mediany i rozstępu międzykwartylowego (IQR) (zmienne skośne). Charakter rozkładu badano testem Shapiro-Wilka. Zmienne jakościowe przedstawiono w postaci wartości bezwzględnej i odsetka.

Z uwagi na nieinterwencyjny charakter badania, zgoda Komisji Bioetycznej nie była wymagana.

WYNIKI

Badaną grupę stanowiło 43 chorych (11 kobiet i 32 mężczyzn), w średnim wieku 62 ± 15 lat. Mediana punktacji w skali SAPS III w pierwszej dobie hospitalizacji wynosiła 53 (IQR 38–67). Dokładną charakterystykę grupy badanej przedstawia tabela I.

Tabela I. Charakterystyka grupy
Table I. Study group characteristics

Zmienna	Wartość
Wiek [lata]	62 ± 15
SAPS III [punkty]	53 (IQR 38–67)
Czas pobytu [dni]	12 (IQR 6–25)
Liczba stosowanych leków	22 (IQR 17–27)
Liczba stosowanych jednocześnie leków	16 (IQR 13–19)
Liczba pDDI	27 (IQR 16–41)
pDDI ciężkiego stopnia	3 (IQR 1–7)
pDDI średniego stopnia	20 (IQR 10–31)
pDDI lekkiego stopnia	4 (IQR 2–6)

pDDI – potencjalne farmakodynamiczne interakcje międzylekowe, SAPS – **Simplified Acute Physiology Score**

pDDI – potential drug-drug interaction, SAPS – **Simplified Acute Physiology Score**

Łącznie zaobserwowano 1442 pDDI, z czego 1189 miało charakter farmakodynamiczny. Po odjęciu interakcji świadomych, oczywistych oraz niwelowanych standardowym monitorowaniem pacjenta na OIT, pozostało 320 (11, IQR 7–6, w przeliczeniu na pacjenta), które poddano szczegółowej analizie (tab. II).

Najczęściej występującą interakcją była możliwość wydłużenia odcinka QT ($n = 78$). Odnotowano łącznie kilku leków wykazujących ten niekorzystny efekt – u jednego pacjenta było ich 7. Leki, po których najczęściej występowało pDDI o efekcie wydłużenia QT przedstawiono w tabeli III. Wpływ różnych leków na działanie leków blokujących przewodnictwo mięśniowe był drugą najczęstszą stwierdzaną interakcją farmakodynamiczną ($n = 48$); leki odpowiedzialne za te pDDI przedstawia tabela IV. W 39 przypadkach łączono leki o działaniach niepożądanych obejmujących ne-

Tabela II. Występowanie potencjalnych farmakodynamicznych interakcji międzylekowych

Table II. Occurrence of potential drug-drug interaction

Potencjalne interakcje międzylekowe	Liczba pDDI	%
Wydłużenie odcinka QT	78	27,96
Wpływ na działanie leków blokujących przewodnictwo mięśniowe	48	17,20
Nefrotoksyczność i neurotoksyczność	39	13,98
Bradykardia	39	13,98
Antagonizm farmakologiczny	29	10,39
Obniżenie progu drgawkowego	27	9,68
Pozapiramidowe działania niepożądane	11	3,94
Chondrotoksyczność	4	1,43
Ryzyko zespołu serotoninowego	2	0,72
Hipotermia	2	0,72

pDDI – potencjalne farmakodynamiczne interakcje międzylekowe

pDDI – potential drug-drug interaction

Tabela III. Występowanie możliwości wydłużenia odcinka QT

Table III. Occurrence of possible QT prolongation

Lek	Liczba pDDI	%
Amiodaron	24	33,33
Furosemid	20	27,78
Fluorochinolony	13	18,06
Haloperidol	5	6,94
Salbutamol	5	6,94
Kwetiapina	5	6,94

pDDI – potencjalne farmakodynamiczne interakcje międzylekowe

pDDI – potential drug-drug interaction

frotoksyczność lub neurotoksyczność. Często były to nawet 4 leki stosowane jednocześnie (tab. V). W 39 przypadkach łączono leki, co wiązało się ze wzrostem ryzyka bradykardii. Niejednokrotnie stosowano jednocześnie nawet 4 leki, których działaniem terapeutycznym lub niepożądanym było hamowanie układu przewodzącego (tab. VI). Możliwość wystąpienia antagonizmu farmakologicznego stwierdzono 29 razy. Poszczególne pary leków, wraz z częstością występowania, przedstawia tabela VII. Leki obniżające próg drgawkowy były łącznie podawane 27 pacjentom (tab. VIII), w tym dwukrotnie łączono 5 leków, a w 4 przypadkach 4 leki. Kombinacja leków mogących wywołać pozapiramidowe działania niepożądane wystąpiła 11 razy (tab. IX). U jednego pacjenta 3 z tych leków były stosowane równocześnie. Połączenie leków mogących wywołać zespół serotoninowy stwierdzono 2 razy. Były to połączenie tramadolu i linezolidu oraz fentanyl i ondansetronu. Połączenie metamizolu z chlorpromazyną, która może prowadzić do wystąpienia ciężkiej hipotermii, stwierdzono 2 razy.



Tabela IV. Występowanie możliwości ingerencji w działanie leków blokujących przewodnictwo mięśniowe
Table IV. Occurrence of possible interference in action of neuromuscular blocking drugs

Lek	Liczba pDDI	%
Benzodiazepiny	13	28,89
Diuretyki pętlowe	13	28,89
Teofilina	7	15,56
Glikopeptydy	6	13,33
Piperacylina	4	8,89
Aminoglikozydy	2	4,44

pDDI – potencjalne farmakodynamiczne interakcje międzylekowe
 pDDI – potential drug-drug interaction

Tabela V. Występowanie możliwości addycji nefrotoksyczności i neurotoksyczności
Table V. Occurrence of possible nephrotoxicity and neurotoxicity addition reactions

Lek	Liczba pDDI	%
Furosemid	16	26,67
Ceftazydym	9	15,00
Kwas acetylosalicylowy	9	15,00
Teikoplanina	7	11,67
Wankomycyna	5	8,33
Amikacyna	5	8,33
Fluorochinolony	5	8,33
Piperacylina	1	1,67
Cyklosporyna	1	1,67
Sulfasalazyna	1	1,67
Ketoprofen	1	1,67

pDDI – potencjalne farmakodynamiczne interakcje międzylekowe
 pDDI – potential drug-drug interaction

Tabela VI. Występowanie możliwości addycji hamowania układu bódź-coprzewodzącego serca
Table VI. Occurrence of possible inhibition of cardiac conduction system addition reactions

Lek	Liczba pDDI	%
β-Blokery	16	23,53
Cisatrakurium	12	17,65
Amiodaron	11	16,18
Digoksyna	11	16,18
Propofol	6	8,82
Fentanyl	5	7,35
Galantamina	4	5,88
Amlodypina	1	1,47
Werapamil	1	1,47
Lidokaina	1	1,47

pDDI – potencjalne farmakodynamiczne interakcje międzylekowe
 pDDI – potential drug-drug interaction

Tabela VII. Występowanie możliwości antagonizmu farmakologicznego
Table VII. Occurrence of possible pharmacological antagonism

Leki	Liczba pDDI	%
Amantadyna i metoklopramid	9	31,03
Metoklopramid i opioidy	8	27,59
Neuroleptyk i Amina katecholowa	4	13,79
Metoklopramid i atropina	3	10,34
Metoklopramid i dopamina	2	6,90
Dobutamina i karwedilol	1	3,45
Karwedilol i salbutamol	1	3,45
Piperacylina i amikacyna	1	3,45

pDDI – potencjalne farmakodynamiczne interakcje międzylekowe
 pDDI – potential drug-drug interaction

Tabela VIII. Występowanie możliwości obniżenia progu drgawkowego
Table VIII. Occurrence of possible lowering of convulsive threshold

Lek	Liczba pDDI	%
Propofol	27	50,94
Tramadol	10	18,87
Metoklopramid	5	9,43
Meropenem	4	7,55
Amantadyna	3	5,66
Ciprofloksacyna	2	3,77
Haloperidol	1	1,89
Risperidon	1	1,89

pDDI – potencjalne farmakodynamiczne interakcje międzylekowe
 pDDI – potential drug-drug interaction

Tabela IX. Występowanie możliwości addycji pozapiramidowych działań niepożądanych
Table IX. Occurrence of possible extrapyramidal side effect addition reactions

Lek	Liczba pDDI	%
Metoklopramid	6	35,29
Risperidon	5	29,41
Haloperidol	4	23,53
Chlorpromazyna	1	5,88
Kwetiapina	1	5,88

pDDI – potencjalne farmakodynamiczne interakcje międzylekowe
 pDDI – potential drug-drug interaction

DYSKUSJA

Celem pracy była analiza pDDI o charakterze farmakodynamicznym u chorych leczonych na wielodyscyplinarnym OIT na przestrzeni 12 miesięcy.



Interakcje międzylekowe stanowią u krytycznie chorych problem złożony i trudny do oceny, gdyż terapii często towarzyszy polipragmazja. Problematiczna jest również ocena, czy występują efekty kliniczne interakcji, ponieważ wiele z nich może pojawić się samostatnie w toku hospitalizacji. Nie pozostawia wątpliwości fakt, że pDDI należy kontrolować. Ważne też jest stwierdzenie, czy nowy objaw lub zaostrzenie wcześniejszych objawów pacjenta nie wynika właśnie z interakcji. W niniejszym opracowaniu wskazaliśmy, iż z klinicznego punktu widzenia możliwość występowania DDI musi być brana pod uwagę na OIT przede wszystkim przy stosowaniu leków wydłużających odstęp QT (wtedy potrzebne jest dokładne monitorowanie elektrokardiograficzne, regularna ocena stężenia elektrolitów), leków nefrotoksycznych (rozważyć ich zmianę, a jeśli to niemożliwe, często kontrolować funkcję nerek), podażą metoklopramidu, który wykazuje bardzo liczne interakcje farmakodynamiczne (jeśli u pacjenta nie stosuje się leków mogących wywołać zespół serotoninowy, można rozważyć zamianę leku na ondansetron).

Wydłużenie odcinka QT

Wydłużenie odstępu QT zwiększa ryzyko arytmii komorowych typu *torsade de pointes*, które mogą prowadzić do zatrzymania krążenia w mechanizmie migotania komór. Do czynników mogących wywołać wydłużenie QT, niezależnie od wdrożonej terapii, należą: zaawansowany wiek, płeć żeńska, wrodzone zespoły długiego QT, choroby serca, choroby tarczycy, hipokalcemia, hipokaliemia, hipomagnezemia [7]. Dlatego należy je brać pod uwagę przy stosowaniu polipragmazji o potencjalnym efekcie DDI.

U pacjentów na ICU często stosowane są leki o tym efekcie. Najistotniejsze jest działanie amiodaronu i haloperidolu (zwłaszcza stosowanego IV i w dużych dawkach). Mniejsze ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QT występuje przy podawaniu chlorpromazy, citalopramu, hydroksyzyny, metadonu, ondansetronu, sildenafilu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD). W przypadku makrolidów, takrolimusu i neuroleptyków atypowych ryzyko jest stwierdzone, acz nieokreślone [8]. Furosemid sam nie posiada wyżej wymienionej cechy, jednakże przez wpływ na gospodarkę elektrolitową (głównie obniżenie stężenia potasu) może nasilać efekt innych leków. To samo dotyczy np. salbutamolu, formoterolu, teofiliny i glikokortykosteroidów (GKS).

Leki blokujące przewodnictwo mięśniowe

Ocenia się, że wpływ benzodiazepin (BDZ) na pochodne kurary prowadzi do 25-procentowego wydłużenia działania i najczęściej opisuje się go dla diazepamu [9] i midazolamu [10] w połączeniu z wekuro-

nium. Co ciekawe, te same badania pokazują, że diazepam może skrócić czas działania suksametonium o 20%. Mechanizm powyższych interakcji nie został wyjaśniony.

Dla furosemidu stwierdzono zarówno zwiększenie działania tubokuraryny [11], jak i skrócenie czasu działania pankuronium [12]. Mechanizm interakcji jest niepewny. Badania na zwierzętach sugerują, że efekt zależy od dawki furosemidu, który między 0,1–10 µg/kg zwiększa, a między 1–4 mg/kg zmniejsza działanie suksametonium [13]. Istotność interakcji wydaje się niewielka, a wszelkie odchylenia powinny zostać wychwycone podczas standardowego monitorowania pacjenta.

Istnieją doniesienia o tym, że pochodne metyloksantyny mogą znosić efekt działania pankuronium [14], niektóre były obserwowane przy połączeniu z GKS, które również mogą znosić działanie pochodnych kurary [15]. W jednym przypadku połączenie dużych dawek hydrokortyzonu, prednizolonu i aminofiliny wiązało się z całkowitą opornością na pankuronium [16]. Ponadto zgłaszano przypadki arytmii nadkomorowych, o które podejrzewano połączenie aminofiliny i pankuronium [17].

Niektóre antybiotyki wydłużają i nasilają efekt działania leków blokujących przewodnictwo mięśniowe. Należą do nich m.in. kolistyna, klindamycyna [18], piperacylina [19] i wankomycyna [20]. Antybiotyki aminoglikozydowe wykazują własny efekt blokujący przewodnictwo mięśniowe. Podanie w trakcie terapii tymi antybiotykami pochodnych kurary wiąże się z ryzykiem zwiększonej i wydłużonej blokady mięśniowej, depresji oddechowej i utrudnieniami z wybudzeniem, nawet mimo zastosowania neostygminy. Pierwsze doniesienia o tej interakcji pochodzą z 1959 r. [21], a pierwszy przegląd literatury z 1970 [22]. W interakcje wchodzi również neomycyna podawana doustnie [23]. Ponieważ podanie cholinergików i wapnia może być nieskuteczne przy odwracaniu blokady mięśniowej, należy unikać połączenia tych dwóch grup leków. Jeśli jednak takie połączenie jest nieuniknione, trzeba zachować szczególną ostrożność przy dawkowaniu, monitorować czynności życiowe i być gotowym na wspomaganie oddychania.

Choć terapia lekami zwiotczającymi w OIT jest znacznie bezpieczniejsza niż w warunkach bloku operacyjnego, to – jak pokazują otrzymane statystyki – nie może zostać zupełnie zbagatelizowana.

Nasilenie niepożądanych działań nefrotoksycznych

Badanie retrospektywne obejmujące 1489 pacjentów wskazało, że ryzyko uszkodzenia nerek po stosowaniu aminoglikozydów wzrasta po zastosowaniu furosemidu, cefalosporyn i piperacyliny [24]. W celu identyfikacji DDI wystarczy monitorowanie stężenia aminoglikozydu we krwi i oznaczanie funkcji nerek [25].



Jedna metaanaliza 8 badań wykazała, że połączenie aminoglikozydów i wankomycyny wiąże się z o 13,3% większym ryzykiem rozwoju nefrotoksyczności niż samej wankomycyny i o 4,3% większym niż samego aminoglikozydu [26]. W tym przypadku również istotne jest monitorowanie stężenia obu antybiotyków we krwi i funkcji nerek.

Wzrost ryzyka zaburzeń rytmu i przewodzenia

Addycję działań niepożądanych, w tym i pDDI różnych leków charakteryzujących się działaniem hamującym na układ bódźoprzewodzący, bardzo trudno analizować w kontekście pacjenta OIT. Brak jest kontrolowanych badań nad takimi populacjami, trudno też o prostą analizę wyników.

Badania nad pacjentami operacyjnymi wykazały, że diltiazem zmniejsza potrzebną dawkę wekuronium o 45–50% [27,28]. Istnieją ponadto pojedyncze doniesienia o interakcji werapamilu z wekuronium [29], brak niestety danych na temat wpływu innych inhibitorów kanałów wapniowych.

Łączne stosowanie amiodaronu z werapamillem może skutkować nasilonym osłabieniem pracy mięśnia sercowego prowadzącym nawet do zatrzymania akcji serca [30]. Wiąże się to z łącznym wpływem na kurczliwość mięśnia sercowego i na węzeł zatokowo-przedsionkowy, które mogą wywołać bradykardię, czy też zespół chorego węzła zatokowo-przedsionkowego [31]. Niektórzy producenci amiodaronu odradzają stosowanie tego połączenia leków [32], inni zalecają szczególną ostrożność [33].

Stwierdzano bradykardię u pacjentów, u których stosowano fentanyl w połączeniu z wekuronium [34].

Poprzez zahamowanie aktywności CYP2D6 amiodaron zwiększa AUC metoprololu o 81%, a stężenie we krwi o 75% [35]. Teoretycznie, jako że oba leki mogą zwalniać akcję serca, należałoby się spodziewać, że będzie to się wiązało ze zwiększeniem ryzyka bradykardii. Jednakże w badaniu oceniającym wpływ stosowania amiodaronu u pacjentów w profilaktyce migotania przedsionków po operacji kardiochirurgicznej, stosujących β -bloker (w 88% był to metoprolol), wzrost ryzyka bradykardii po włączeniu amiodaronu uznano za nieistotny statystycznie (z 7,0% na 7,5% w porównaniu z placebo) [36]. Efekt tej interakcji nie został dobrze zbadany w innych grupach pacjentów. Niektórzy producenci nie zalecają stosowania amiodaronu razem z β -blokerami [37], a inni rekomendują te połączenia przy zachowaniu szczególnej ostrożności [38].

Ryzyko wystąpienia bradykardii u pacjentów stosujących inhibitory cholinesterazy o działaniu ośrodkowym jest szacowane na OR = 2,13. Jeśli do tego leku dołączy inny lek zwalniający pracę serca (np. β -bloker, amiodaron, digoksyna), ryzyko wzrasta do OR = 2,34 [39]. Nie znaleziono jednak danych dotyczących sto-

sowania jednocześnie większej liczby leków o tym efekcie.

Podawanie succynylocholin wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych arytmii, które wzrasta przy łącznym stosowaniu tego leku z digoksyną, a podobny efekt występuje w przypadku pankuronium. Łączne stosowanie tych leków nie jest przeciwwskazane, jednak wymaga wzmoczonej czujności [40]. Nie wykazano podobnych problemów przy łączeniu digoksyny z innymi lekami blokującymi przewodnictwo mięśniowe.

Łączne podawanie ośrodkowych analgetyków z różnych grup zwiększa skuteczność leczenia, zmniejszając dawkę fentanylu potrzebną do uzyskania anestezji [41]. Wiąże się to jednak z sumowaniem niepożądanych działań hamujących na ośrodek oddechowy, OUN i na układ krwionośny. Efekt ten został najlepiej poznany w przypadku połączenia fentanylu i midazolamu, które wiązało się z hipoksemią u pacjentów. Hipoksena nie występowała, gdy oba te leki były podawane oddzielnie [42]. Dodatkowo stężenie midazolamu we krwi może być podwyższone w wyniku interakcji farmakokinetycznych. Fentanyl może obniżać klirens midazolamu o 30%, zwiększając ekspozycję na ten lek o 54%, wydłużając okres półtrwania o 50% [43]. Co ciekawe, sytuacja zmienia się diametralnie w przypadku sulfentanylu, którego skuteczność może być zmniejszona w wyniku wspólnego stosowania z midazolamem. W tym wypadku potrzebna może być o 50% większa dawka sulfentanylu niż w monoterapii [44]. Propofol wykazuje addycję działań niepożądanych z midazolamem. W tym wypadku również dochodzi do hamowania klirensu (o 37%) i wydłużenia okresu półtrwania o 67% [45].

Antagonizm farmakologiczny

Amantadyna jest lekiem przeciw wirusowi grypy typu A, chorobie Parkinsona i w leczeniu zaburzeń świadomości [46]. Wiele z efektów działania amantadyny zależy od agonizmu receptorów dopaminergicznych OUN. Można się zatem spodziewać, że zarówno ośrodkowe działanie amantadyny, jak i efekt metoklopramidu na przewod pokarmowy mogą być obniżone przy łączeniu tych leków [47].

Opioidy hamują motorykę przewodu pokarmowego, zatem osłabiają działanie prokinetyczne metoklopramidu. Dodatkowo lek ten może nasilać ośrodkowe działania niepożądane opioidów [48]. Wpływ na przewod pokarmowy metoklopramidu może być także osłabiony poprzez działanie atropiny [49]. W celu zapobiegania występowaniu powyższych interakcji można rozważyć zamianę leku przeciwwymiotnego na ondansetron.

Wiele neuroleptyków, w tym atypowych, wykazuje jako działanie niepożądane blok receptorów alfa-adrenergicznych. U pacjentów stosujących te leki działanie adrenaliny lub dopaminy może być osłabione, a nawet odwrócone (ponieważ wpływ na receptory beta zosta-



je zachowany). U pacjentów przyjmujących pochodne fenotiazyny lub inne neuroleptyki należy unikać adrenaliny i dopaminy. W tym wypadku bezpieczną alternatywą jest noradrenalina [50].

Opisano przypadek znacznej hipotensji po jednoczesnym podaniu dobutaminy i karwedilolu [51]. W związku z aktywnością blokującą receptory alfa-adrenergiczne, karwedilol jest przeciwwskazany u pacjentów z astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Dodatkowo może również osłabić efekt działania salbutamolu [52].

Interakcje piperacyliny z aminoglikozydami należy rozpatrzyć w dwóch aspektach. Pierwszym z nich jest nasilenie nefrotoksyczności u pacjentów z prawidłową funkcją nerek. Ryzyko to wzrasta przy: podwyższonym stężeniu minimalnym aminoglikozydów, obniżonym stężeniem albumin, płci męskiej, wieku starszym, przedłużonej terapii, chorobach wątroby, leukemii. W celu kontroli interakcji zalecana jest terapia monitorowana stężeniem aminoglikozydu [53]. Drugim aspektem jest obniżenie skuteczności aminoglikozydu przez piperacylinę u pacjentów z niewydolnością nerek. Interakcję tłumaczy się tym, iż *in vitro* aminoglikozydy i piperacylina tworzą kompleks pozbawiony działania antibakteryjnego. Stężenie aminoglikozydu może spaść nawet o połowę do 1/3, a czas półtrwania może być 7-krotnie niższy. Sugeruje się, iż przy współistniejącej niewydolności nerek stężenie obu leków w osoczu może się na tyle długo utrzymywać, aby zaszła podobna reakcja. Jeżeli takie połączenie leków jest konieczne, należy prowadzić terapię uzupełnioną kontrolą stężenia obu antybiotyków, z zachowaniem odpowiednich metod postępowania z próbką, żeby uniknąć dodatkowej inaktywacji, fałszywie zaniżającej oznaczenie [54].

Zaburzenia neurologiczne

Metoklopramid, neuroleptyki i inne leki antydopaminergiczne mogą wywoływać objawy pozapiramidowe pod postacią ostrych zespołów dystonicznych, dyskinez późnych, akatyzi i objawów podobnych do parkinsonizmu. Przy stosowaniu metoklopramidu w dawce między 30 a 40 mg na dobę ryzyko wystąpienia ostrych reakcji dystonicznych wynosi około 0,2% i pojawia się głównie w ciągu pierwszych 24–48 h leczenia, najczęściej u pacjentów przed 30 r.ż. [55]. Dyskinezy późne są kojarzone głównie ze skutkiem stosowania (a dokładnie rzecz ujmując odstawienia) klasycznych neuroleptyków (głównie haloperidolu), ale często też i metoklopramidu [56]. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są: podeszły wiek, płeć żeńska i cukrzyca [55]. Mimo iż w naszej grupie badanej dominowało krótkotrwałe (do 4 dni) podawanie metoklopramidu, to zdarzały się przypadki podaży przez ponad 10 dni. W celu minimalizacji ryzyka wystąpienia niepożądanych reakcji pozapiramidowych, można rozważyć zmianę

metoklopramidu na ondansetron. Wpływ jednoczesnego stosowania leków wywołujących objawy pozapiramidowe nie został dokładnie przebadany, jednak można się spodziewać addycji działań niepożądanych.

Zmniejszenie progu drgawkowego

Wiele leków może obniżać próg drgawkowy. Najczęściej są to: leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, fluoksetyna, sertralina, wenfalksyna), antybiotyki (fluorochinolony i karbapenemy), neuroleptyki (np. chlorpromazyna, haloperidol, risperidon) i inne (np. tramadol, lidokaina, propofol, teofilina, metoklopramid) [57,58]. Trudno dokładnie określić wpływ łączenia leków, z których każdy może obniżyć próg drgawkowy, z powodu braku odpowiednich analiz. W jednym badaniu kohortowym nad tramadolem i występowaniem drgawek wykazano, że sam tramadol zwiększa ryzyko drgawek 3,6-krotnie, a przy stosowaniu innych leków obniżających próg drgawkowy nawet 6,1-krotnie [56].

Glikokortykosteroidy i fluorochinolony a uszkodzenie stawów

Samo stosowanie fluorochinolonów wiąże się z ryzykiem uszkodzenia stawów. Szacuje się, że za 2–6% wszystkich uszkodzeń stawów u pacjentów powyżej 60 r.ż. mogą odpowiadać fluorochinolony. Stosowanie ich w tej grupie pacjentów może zwiększać ryzyko uszkodzenia stawów 5,3-krotnie. U pacjentów z tej grupy, którzy dodatkowo stosowali GKS o działaniu ogólnoustrojowym, ryzyko wzrastało nawet 18,4-krotnie [59].

Zespół serotoninowy

Zespół serotoninowy jest najprawdopodobniej związany z hiperstymulacją receptorów 5-HT_{2A} i 5-HT_{1A}, a jedną z jej przyczyn są interakcje dwóch i więcej leków o działaniu serotoninergicznym. Najczęściej z tą cechą kojarzone są leki przeciwdepresyjne z grup selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (np. escitalopram, fluoksetyna), selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (np. wenlafaksyna), opioidy (np. tramadol, petydyna, fentanyl), antagoniści 5-HT₁ (np. sumatryptan, ondansetron) i inne (linezolid, izoniazyd, walproinian). Pamiętać należy także o lekach, które same nie posiadają aktywności wobec receptorów serotoninowych, ale poprzez hamowanie CYP3A4 (np. flukonazol) i CYP2D6 (np. amiodaron) mogą zwiększyć stężenie powyższych leków, które taką aktywność posiadają [60].

Jeśli zespół serotoninowy wystąpi, przede wszystkim należy odstawić leki, które mogły go wywołać, następnie prowadzić płynoterapię i tlenoterapię (w celu



utrzymania saturacji tlenem > 93%), następnie w celu sedacji należy podać BDZ (przeciwwskazane jest długotrwałe ograniczenie mechaniczne pacjenta, gdyż może indukować rądomiolizę). W stanach umiarkowanych i ciężkich można zastosować antagonistę receptora 5-HT_{2A} – cyproheptadynę 12–32 mg PO, a także olanzepinę (10 mg SL) i chlorpromazynę (50–100 mg IM). Przy hipotonii należy podawać adrenalinę lub noradrenalinę, a w przypadku hipertonii β -bloker krótko działający (np. esmolol) lub nitroprusydek sodu. Jeśli wystąpi hipertermia > 41,1°C, wskazane jest znieczulenie ogólne, zastosowanie niepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie (ale nie suksametonium), intubację dotchawiczą. Nieskuteczne są środki przeciwgorączkowe [61].

Konsekwencje kliniczne interakcji

W żadnym przypadku nie udało się udokumentować związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy pDDI a stanem pacjenta. Ponieważ praca ma charakter retro-

spektywnej analizy historii chorób, nie można było potwierdzić pDDI poprzez dodatkowe badania, choćby badanie holterowskie. Niestety, u krytycznie chorych, niewydolnych wielonarządowo trudno w praktyce realnie ocenić konsekwencje kliniczne farmakokinetycznych interakcji między lekami, co jest podstawowym ograniczeniem naszej pracy. Można z dużym prawdopodobieństwem przyjąć jednak, że ewidentne DDI (zespół serotoninowy, long-OT czy napady drgawkowe) zostałyby odnotowane.

WNIOSKI

Identyfikacja DDI oraz ich skutków klinicznych jest wyzwaniem w praktyce lekarskiej, przede wszystkim przez wzgląd na wielolekowość u pacjentów na ICU. Pomimo znaczącej liczby pDDI w warunkach ICU, ocena ich efektów klinicznych wymaga dalszych analiz.

Brak konfliktu interesów.

Brak finansowania.

Author's contribution

Study design – P. Łój, Ł.J. Krzych

Data collection – P. Łój, W. Ślęzak, A. Olender

Data interpretation – P. Łój, Ł.J. Krzych

Statistical analysis – Ł.J. Krzych

Manuscript preparation – P. Łój, Ł.J. Krzych

Literature research – P. Łój, Ł.J. Krzych

Final approval of the version to be published – P. Łój, W. Ślęzak, A. Olender, Ł.J. Krzych

REFERENCES:

1. Kane-Gill S.L., Devlin J.W. Adverse drug event reporting in intensive care units: a survey of current practices. *Ann. Pharmacother.* 2006; 40(7–8): 1267–1273.
2. Joshua L., Devi P., Guido S. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 2009; 18(7): 639–645.
3. Kane-Gill S.L., Jacobi J., Rothschild J.M. Adverse drug events in intensive care units: risk factors, impact, and the role of team care. *Crit. Care. Med.* 2010; 38(6 Suppl.): S83–S89.
4. Kopp B.J., Mrgan M., Erstad B.L., DUBY J.J. Cost implications of and potential adverse events prevented by interventions of a critical care pharmacist. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2007; 64(23): 2483–2487.
5. Krähenbühl-Melcher A., Schlienger R., Lampert M., Haschke M., Drewe J., Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf.* 2007; 30(5): 379–407.
6. Baxter K., Preston C.L. *Stockley's Drug Interactions*. [online] London: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>> [dostęp: 01.03.2017].
7. Benoit S.R., Mendelsohn A.B., Nourjah P., Staffa J.A., Graham D.J. Risk factors for prolonged QTc among US adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2005; 12(4): 363–368.
8. Baxter K., Preston C.L. *Stockley's Drug Interactions*. [online] London: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/mc/stockley/current/Table92.htm>> [dostęp: 01.03.2017].
9. Yuan H.B., Yang M.W., Chan K.H., Lee T.Y. The interaction of diazepam with vecuronium: a clinical study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1994; 54(4): 259–264.
10. Driessen J.J., Crul J.F., Vree T.B., van Egmond J., Booij L.H. Benzodiazepines and neuromuscular blocking drugs in patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1986; 30(8): 642–646.
11. Miller R.D., Sohn Y.J., Matteo R.S. Enhancement of d-tubocurarine neuromuscular blockade by diuretics in man. *Anesthesiology* 1976; 45(4): 442–445.
12. Azar I., Cottrell J., Gupta B., Turndorf H. Furosemide facilitates recovery of evoked twitch response after pancuronium. *Anesth. Analg.* 1980; 59(1): 55–57.
13. Scappaticci K.A., Ham J.A., Sohn Y.J., Miller R.D., Dretchen K.L. Effects of furosemide on the neuromuscular junction. *Anesthesiology* 1982; 57(5): 381–388.
14. Daller J.A., Erstad B., Rosado L., Otto C., Putnam C.W. Aminophylline antagonizes the neuromuscular blockade of pancuronium but not vecuronium. *Crit. Care. Med.* 1991; 19(7): 983–985.
15. Doll D.C., Rosenberg H. Antagonism of neuromuscular blockage by theophylline. *Anesth. Analg.* 1979; 58(2): 139–40.
16. Azar I., Kumar D., Betcher A.M. Resistance to pancuronium in an asthmatic patient treated with aminophylline and steroids. *Can. Anaesth. Soc. J.* 1982; 29(3): 280–282.
17. Belani K.G., Anderson W.W., Buckley J.J. Adverse drug interaction involving pancuronium and aminophylline. *Anesth. Analg.* 1982; 61(5): 473–474.
18. de Gouw N.E., Crul J.F., Vandermeersch E., Mulier J.P., van Egmond J., Van Aken H. Interaction of antibiotics on pipecuronium-induced neuromuscular blockade. *J. Clin. Anesth.* 1993; 5(3): 212–215.
19. Mackie K., Pavlin E.G. Recurrent paralysis following piperacillin administration. *Anesthesiology* 1990; 72(3): 561–563.



20. Albrecht R.F., Lanier W.L. Potentiation of succinylcholine-induced phase II block by vancomycin. *Anesth. Analg.* 1993; 77(6): 1300–1302.
21. LaPorte J., Mignault G., L'Allier R., Perron P. Un cas d'apnée à la néomycine. *Union. Med. Can.* 1959; 88(2): 149–152.
22. Pittinger C.B., Eryasa Y., Adamson R. Antibiotic-induced paralysis. *Anesth. Analg.* 1970; 49(3): 487–501.
23. Hasfurther D.L., Bailey P.L. Failure of neuromuscular blockade reversal after rocuronium in a patient who received oral neomycin. *Can. J. Anaesth.* 1996; 43(6): 617–620.
24. Bertino J.S., Booker L.A., Franck P.A., Jenkins P.L., Franck K.R., Nafziger A.N. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J. Infect. Dis.* 1993; 167(1): 173–179.
25. Streetman D.S., Nafziger A.N., Destache C.J., Bertino J.S. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. *Pharmacotherapy* 2001; 21(4): 443–451.
26. Goetz M.B., Sayers J. Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; 32(2): 325–334.
27. Sumikawa K., Kawabata K., Aono Y., Kamibayashi T., Yoshiya I. Reduction in vecuronium infusion dose requirements by diltiazem in humans. *Anesthesiology* 1992; 77: A939.
28. Takasaki Y., Naruoka Y., Shimizu C., Ochi G., Nagaro T., Arai T. Diltiazem potentiates the neuromuscular blockade by vecuronium in humans. *Masui* 1995; 44(4): 503–507.
29. van Poorten J.F., Dhasmana K.M., Kuypers R.S., Erdmann W. Verapamil and reversal of vecuronium neuromuscular blockade. *Anesth. Analg.* 1984; 63(2): 155–157.
30. Lee T.H., Friedman P.L., Goldman L., Stone P.H., Antman E.M. Sinus arrest and hypotension with combined amiodarone-diltiazem therapy. *Am. Heart J.* 1985; 109(1): 163–164.
31. Marcus F.I. Drug interactions with amiodarone. *Am. Heart J.* 1983; 106(4Pt 2): 924–930.
32. Cordarone X (Amiodarone hydrochloride). Zentiva. UK Summary of product characteristics, April 2014.
33. Cordarone (Amiodarone hydrochloride). Wyeth Pharmaceuticals Inc. US Prescribing information, December 2014.
34. Inoue K., El-Banayosa A., Stolarski L., Reichelt W. Vecuronium induced bradycardia following induction of anaesthesia with etomidate or thio-pentone, with or without fentanyl. *Br. J. Anaesth.* 1988; 60(1): 10–17.
35. Werner D., Wuttke H., Fromm M.F., Schaefer S., Eschenhagen T., Brune K., Daniel W.G., Werner U. Effect of amiodarone on the plasma levels of metoprolol. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94(10): 1319–1321.
36. Giri S., White C.M., Dunn A.B., Felton K., Freeman-Bosco L., Reddy P., Tsikouris J.P., Wilcox H.A., Kluger J. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357(9259): 830–836.
37. Cordarone X (Amiodarone hydrochloride). Zentiva. UK Summary of product characteristics, April 2014.
38. Cordarone (Amiodarone hydrochloride). Wyeth Pharmaceuticals Inc. US Prescribing information, December 2014.
39. Park-Wyllie L.Y., Mamdani M.M., Li P., Gill S.S., Laupacis A., Juurlink D.N. Cholinesterase inhibitors and hospitalisation for bradycardia: a population-based study. *PLoS Med* 2009; 6: e1000157.
40. Bartolone R.S., Rao T.L.K. Dysrhythmias following muscle relaxant administration in patients receiving digitalis. *Anesthesiology* 1983; 58(6): 567–569.
41. Ben-Shlomo I., Abd-El-Khalim H., Ezry J., Zohar S., Tverskoy M. Midazolam acts synergistically with fentanyl for induction of anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 1990; 64(1): 45–47.
42. Bailey P.L., Moll J.W.B., Pace N.L., East K.A., Stanley T.H. Respiratory effects of midazolam and fentanyl: potent interaction producing hypoxemia and apnea. *Anesthesiology* 1988; 69: 3A, A813.
43. Hase I., Oda Y., Tanaka K., Mizutani K., Nakamoto T., Asada A. I.v. fentanyl decreases the clearance of midazolam. *Br. J. Anaesth.* 1997; 79(6): 740–743.
44. Luger T.J., Hill H.F., Schlager A. Can midazolam diminish sufentanil analgesia in patients with major trauma? A retrospective study with 43 patients. *Drug Metabol. Drug Interact.* 1992; 10: 177–184.
45. Hamaoka N., Oda Y., Hase I., Mizutani K., Nakamoto T., Ishizaki T., Asada A. Propofol decreases the clearance of midazolam by inhibiting CYP3A4: an in vivo and in vitro study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 66(2): 110–117.
46. Charkterystyka Produktu Leczniczego Amantix 200 mg/500 ml roztwór do infuzji. Merz Pharmaceuticals GmbH. Styczeń 2014.
47. Product Information. Symmetrel (amantadine). DuPont Pharmaceuticals, Wilmington, DE, January 2009.
48. Greiff J.M.C., Rowbotham D. Pharmacokinetic drug interactions with gastrointestinal motility modifying agents. *Clin. Pharmacokinet.* 1994; 27(6): 447–461.
49. Product Information. Reglan (metoclopramide). Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA, August 2017.
50. Goulet J.P., Perusse R., Turcotte J.Y. Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: Part III. Pharmacologic interactions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1992; 74(5): 692–697.
51. Lindenfeld J.A., Lowes B.D., Bristow M.R. Hypotension with dobutamine: B-adrenergic antagonist selectivity at low doses of carvedilol. *Ann. Pharmacother.* 1999; 33(12): 1266–1269.
52. Kotlyar E., Keogh A.M., Macdonald P.S., Arnold R.H., McCaffrey D.J., Glanville A.R. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21(12): 1290–1295.
53. Streetman D.S., Nafziger A.N., Destache C.J., Bertino J.S. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. *Pharmacotherapy* 2001; 21(4): 443–451.
54. Dowell J.A., Korth-Bradley J., Milisci M., Tantillo K., Amorusi P., Tse S. Evaluating possible pharmacokinetic interactions between tobramycin, piperacillin, and a combination of piperacillin and tazobactam in patients with various degrees of renal impairment. *J. Clin. Pharmacol.* 2001; 41(9): 979–986.
55. Ganzini L., Casey D.E., Hoffman W.F., McCall A.L. The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153(12): 1469–1475.
56. Kenney C., Hunter C., Davidson A., Jankovic J. Metoclopramide, an Increasingly Recognized Cause of Tardive Dyskinesia. *J. Clin. Pharmacol.* 2008; 48(3): 379–384.
57. Gardiner J.S., Blough D., Drinkard C.R., Shatin D., Anderson G., Graham D., Alderfer R. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population. *Pharmacotherapy* 2000; 20(12): 1423–1431.
58. Rosenstein D.L., Nelson J.C., Jacobs S.C. Seizures associated with antidepressants: a review. *J. Clin. Psychiatry* 1993; 54(8): 289–299.
59. van der Linden P.D., Sturkenboom M.C., Herings R.M., Leufkens H.M., Rowlands S., Stricker B.H. Increased risk of achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163(15): 1801–1807.
60. Gillman P.K. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol. Psychiatry.* 2006; 59(11): 1046–1051.
61. Boyer E.W., Shannon M. The serotonin syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(11): 1112–1120.