

بررسی تداخلات دارونی نسخ بخش‌های داخلی و جراحی بیمارستان آیتا... کاشانی شهرکرد. ۱۳۷۶

دکتر محمود رفیعیان، دانشیار دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

Drug Interactions in Internal and Surgical Wards of Kashani Hospital, Shahrekord, 1997

ABSTRACT

Drug interaction may cause sever adverse drug reactions in patients. The high amounts of prescribed medication in hospitalized patients will cause higher incidence of drug interactions. Therefore, the study of drug interactions in hospitalized patients seems to be worth.

We have, studied drug interaction in internal and surgical units, in Kashani hospital in Shahrekord. Factors included in this study were: mean of prescribed medications, frequency of drug interactions, correlation between these two parameters, and the most frequent drug interactions.

The frequency of drug interactions in different units of hospital, was as follows: 26.4 percent in surgical unit, 30.7 percent in internal unit and 34 percent in cardiac unit. The mean of prescribed medications was as follows: 3.90 in surgical unit, 3.92 in internal unit and 5.86 in cardiac unit. There was a positive correlation between the number of medications and the frequency of drug interactions in prescriptions.

Six different drug interactions, occurred frequently. Therefore, it seems if physicians consider these interactions, the percent of drug interactions would be reduced considerably. We also found that most of drug interactions occurred when two or more diseases were managed concurrently. Therefore, it seems, having attention to these cases, would cause drug interactions to be reduced significantly.

Key Words: Drug interaction, prescription, surgical unit.

چکیده

یا بیشتر تداخل دارویی، شایع‌ترین تداخلات دارویی و ارتباط بین تعداد اقلام دارویی و میزان تداخلات دارویی مورد بررسی قرار گرفتند.

میزان تداخلات دارویی در بخش جراحی ۲۶٫۴ درصد، در بخش داخلی ۳۰٫۷ درصد و در بخش قلب ۳۴ درصد بود. متوسط تعداد اقلام دارویی نسخ در بخش جراحی ۳٫۹۰، در بخش داخلی ۳٫۹۲ و در بخش قلب ۵٫۸۶ عدد بود و ارتباط مثبتی بین تعداد اقلام دارویی و میزان تداخلات دارویی نسخ نشان داده شد ($P=0/001$).

نتایج فوق نشان دهنده وجود میزان بالایی از تداخلات دارویی است که البته از نظر نوع محدود و فقط ۶ مورد تداخل

تداخلات دارویی می‌توانند مشکلات بسیار جدی برای مصرف کنندگان داروها پدید آورند. با توجه به تعداد اقلام دارویی مصرفی بیماران بستری و احتمال زیاد وقوع این تداخلات، بررسی تداخلات دارویی در بیماران بستری در بیمارستان‌ها می‌تواند اهمیت زیادی داشته باشد که موضوع این تحقیق بوده است.

در این بررسی ۱۰۰۰ نسخه بیماران بستری در بخش‌های داخلی و جراحی مورد بررسی قرار گرفت و مسائلی مانند متوسط تعداد اقلام دارویی در نسخ، موارد با یک، دو، سه و

داشته‌اند (۱۲). در مطالعه‌ای در استرالیا مشخص شده است که نزدیک به ۱۰ درصد پذیرش‌های بیمارستانی مربوط به مصرف داروها بوده که ۴/۴ درصد از این موارد مربوط به تداخلات دارویی بوده است (۶).

نظر به اینکه تداخلات دارویی می‌توانند مشکلات بسیار جدی برای مصرف‌کنندگان داروها پیش بیاورند (۵)، لذا با اطلاع بودن پزشک از علم تداخلات دارویی، بسیار مهم است. بررسی میزان تداخلات داروهای مصرفی بیماران بستری در بیمارستانها نیز می‌تواند تا حدودی حساسیت مسئله را بیان کند که موضوع این تحقیق بوده است. در این تحقیق همچنین متوسط تعداد اقلام دارویی در نسخ، شایع‌ترین تداخلات دارویی و ارتباط بین اقلام دارویی و میزان تداخلات در سال ۱۳۷۶ در بیمارستان کاشانی شهرکرد مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روشها

برای بررسی تداخلات دارویی در بخشهای داخلی و جراحی، ابتدا ۱۰۰۰ عدد کارتکس بیماران بستری در بخشهای داخلی و جراحی در سه ماهه سوم ۷۶ در بیمارستان آیتا... کاشانی شهرکرد را به مثابه ۱۰۰۰ نسخه قرار داده و بررسی کردیم. با توجه به اینکه کاردکسها در روزهای متوالی برای یک بیمار تکرار می‌شوند و مانند نسخه تکراری می‌باشند، کاردکسها را به صورت راندم و با فاصله زمانی ۱۴-۱۰ روز انتخاب کردیم که از تکرار نسخ جلوگیری شده باشد (معمولاً بیمار در این فاصله زمانی ترخیص می‌شود). اطلاعاتی مانند بخش بستری، تعداد اقلام دارویی در آن نسخه، و اینکه آیا بدون تداخل بوده، یک تداخل، دو تداخل یا سه تداخل و یا بیشتر تداخل داشته است و نام داروهایی که تداخل داشتند، از نسخ استخراج و ثبت گردیدند (۹،۱۳).

لازم به تذکر است که در رابطه با تداخلات دارویی، اینکه آیا تداخلات مفید بوده یا مضر و یا اینکه آیا پزشک معالج از اثرات سینرژیسم یا آنتاگونیسم تداخل استفاده می‌کرده است و یا اینکه ممکن است تداخل دو دارو با مصرف آن دو دارو و با اختلاف یک ساعت از بین برود و در دستورات شفاهی پزشک نیز مورد توجه واقع شده باشد و یا مسائل مشابه مدنظر ما نبوده است و ما

دارویی، نسبتاً شایع بوده است که در صورت توجه به این ۶ مورد، درصد تداخلات می‌تواند بسیار کاهش یابد. همچنین بررسی نسخ نشان داد که تداخل دارویی معمولاً در مواردی وجود داشت که بیمار همزمان تحت درمان دو یا چند بیماری مختلف قرار گرفته بود. توجه خاص به تداخلات احتمالی در این موارد نیز باعث کاهش زیادی در میزان تداخلات دارویی خواهد شد.

مقدمه

اگرچه تاثیر متقابل داروها بر یکدیگر در اکثریت موارد اهمیت چندانی نداشته و حتی ممکن است مفید فایده باشد (۱،۲،۳) ولی بسیاری از تداخلات دارویی می‌توانند منجر به بروز واکنش‌های نامطلوب زیان‌آور و گاه تهدید کننده حیات شوند (۴،۵،۶). بدیهی است که با آگاهی از فارماکولوژی و فهم مکانیسم‌های زمینه‌ساز تداخلات دارویی بسیاری تداخلات دارویی قابل پیش‌بینی بوده و از وقوع بسیاری از آنها می‌توان جلوگیری کرد. همچنین با توجه به این امر که در کشور ما اندازه‌گیری سطوح خونی داروها در بیماران به سادگی مقدور نمی‌باشد، اهمیت پیش‌بینی تداخل‌های دارویی و نحوه برخورد با آنها دوچندان می‌شود. داروهای خوراکی در بدن تحت چهار فرایند اساسی فارماکوکینتیک یعنی جذب، توزیع، متابولیسم و دفع قرار می‌گیرند. داروها ممکن است یک یا چند مرحله از فرایندهای فوق را نسبت به داروی دیگر در بدن تغییر دهد (۷).

دسته دیگر تداخلات دارویی، تداخل فارماکودینامیک نامیده می‌شوند، که سینرژیستی و یا آنتاگونیستی هستند (۸،۹). در یک مطالعه در بین کلینیک‌های پزشکی مشخص گردید که ۹/۲ درصد نسخ بیماران، حاوی داروهایی با تداخلات دارویی بوده است که نزدیک به ۹۰ درصد این تداخلات از نظر کلینیکی دارای اهمیت متوسط و یا زیاد بوده‌اند (۱۰). در بررسی دیگری که در نسخ بیماران بستری در بیمارستان صورت گرفته است حداقل یک تداخل دارویی قابل توجه در ۱۷ درصد نسخ بیماران مشاهده شده است (۱۱). همچنین در مطالعاتی که در نسخ بیماران با سن ۶۰ سال به بالا صورت گرفته مشخص شده است که ۲۷ درصد نسخ این بیماران تداخلات دارویی با اهمیت

نتایج

درصد فراوانی کل تداخلات دارویی موجود در نسخ بخش جراحی ۲۶/۴ درصد بود. درصد نسخی که بدون تداخل بوده و با یک، دو، سه و یا بیشتر تداخل داشته‌اند در جدول شماره ۱ مشخص شده‌اند.

صرفاً به بررسی این مسئله پرداخته‌ایم که آیا دو دارو تداخل داشته‌اند یا خیر.

همچنین مشخص کردیم که هر بخش و نیز به طور کلی چند درصد نسخ بدون تداخل هستند، چند درصد یک تداخل، چند درصد دو تداخل و چند درصد سه یا بیشتر تداخل داشتند. در ادامه بررسی، متوسط تعداد اقلام دارویی در نسخ، در هر بخش و نیز به طور کلی محاسبه گردید.

سرانجام ارتباط بین تعداد اقلام دارویی و میزان تداخلات دارویی نسخ با استفاده از برنامه Correlation از طریق سیستم SPSS محاسبه گردید.

جدول شماره ۱- میزان تداخلات دارویی در نسخ بیماران بستری شده در بخشهای داخلی- قلب و جراحی بیمارستان کاشانی شهرکرد، ۱۳۷۶

بخش	تعداد نسخ بررسی شده	تعداد نسخ بدون تداخل (درصد)	تعداد نسخ با ۱ تداخل (درصد)	تعداد نسخ با ۲ تداخل (درصد)	تعداد نسخ با ۳ تداخل (درصد)	درصد کل تداخل در نسخ
جراحی	۲۶۵	۲۰۶ (۷۷/۷)	۵۰ (۱۸/۹)	۷ (۲/۷)	۲ (۰/۷۵)	۲۶/۴
داخلی	۴۸۵	۳۵۰ (۷۲/۱)	۱۲۴ (۲۵/۶)	۸ (۱/۷)	۳ (۰/۶)	۳۰/۷
قلب	۲۵۰	۱۷۲ (۶۸/۸)	۷۱ (۲۸/۴)	۷ (۲/۸)	—	۲۴
کل داخلی	۷۳۵	۵۲۲ (۷۱)	۱۹۵ (۲۶/۵)	۱۵ (۲/۱)	۳ (۰/۴)	۳۱/۹
(داخلی+قلب+۹)						
کل داخلی+جراحی	۱۰۰۰	۷۲۸ (۷۲/۸)	۲۴۵ (۲۴/۵)	۲۲ (۲/۲)	۵ (۰/۵)	۳۰/۴

۲/۸ درصد نسخ دو تداخل داشتند. در این بخش هیچکدام از نسخ سه تداخل یا بیشتر نداشتند.

درصد فراوانی کل تداخلات دارویی موجود در کل بخش داخلی که بر اساس تذکر یاد شده، شامل بخش داخلی و قلب است، ۳۱/۸۶ درصد و در کل بخش داخلی و جراحی ۳۰/۴ درصد بود که در جدول شماره ۱ به تفکیک بر اساس میزان تداخلات در نسخ مشخص شده است.

نتایج بدست آمده از محاسبه متوسط تعداد اقلام دارویی نسخ در هر بخش بدین شرح است: متوسط تعداد اقلام دارویی در نسخ بخش جراحی ۳/۹، در بخش داخلی ۳/۹۸، در بخش قلب ۵/۹، در کل بخش داخلی ۴/۵۸ و در مجموع ۱۰۰۰ نسخه در کل بخش داخلی و جراحی ۴/۴ بود.

بررسی همبستگی (Correlation) بین اقلام دارویی و میزان تداخلات دارویی نسخ مشخص کننده وجود همبستگی مثبت بین این دو پارامتر بود ($p=0/001$).

در کل ۲۰ نوع تداخل دارویی مشاهده گردید که ۶ مورد از

در بررسی تداخلات دارویی در بخش داخلی، به دلیل اینکه در بخش قلب، هم تعداد تداخلات و هم متوسط اقلام دارویی بیشتر بود، درصدگیری تداخلات دارویی و متوسط اقلام دارویی در این دو بخش به طور جداگانه به نامهای بخشهای داخلی و بخش قلب و همچنین در مجموع به نام کل بخش داخلی انجام داده شده است. لازم به ذکر است که بیماران داخلی اعصاب در این بیمارستان، در بخش داخلی بستری می‌شوند و نسخ آنها از بیماران داخلی قابل تفکیک نبوده و تداخلات آن نیز جزء بخش داخلی محاسبه شده است.

بر این اساس درصد فراوانی کل تداخلات دارویی موجود در نسخ بخش داخلی ۳۰/۷ درصد بدست آمد که ۷۲/۱ درصد نسخ بدون تداخل، ۲۵/۶ درصد نسخ یک تداخل، ۱/۷ درصد نسخ دو تداخل و ۰/۶ درصد نسخ سه تداخل داشتند. درصد فراوانی کل تداخلات دارویی در بخش قلب ۳۴ درصد بود که ۶۸/۸ درصد نسخ بدون تداخل، ۲۸/۴ درصد نسخ یک تداخل،

شایع‌ترین آنها در جدول شماره ۲ قابل مشاهده است.

جدول شماره ۲- شایع‌ترین تداخلات دارویی در ۱۰۰۰ نسخه بیماران بستری در بیمارستان آیتا... کاشانی شهرکرد، در سال ۱۳۷۶

ردیف	نام داروها	نتیجه تداخل دارویی
۱	دیگوکسین + فورسماید یا تیازیدها	افزایش اثر نوکسیک دیگوکسین به دلیل افزایش دفع پتاسیم و منیزیم
۲	سایمتیدین + نتوفیلین یا آمینرفیلین	افزایش اثر نتوفیلین یا آمینرفیلین به دلیل کاهش متابولیسم این داروها که احتمال مسمومیت را زیاد می‌کند.
۳	سایمتیدین + آنتی‌اسیدها	کاهش اثر سایمتیدین به دلیل کاهش جذب این دارو
۴	سایمتیدین + نیفیدپین	افزایش اثر نیفیدپین به دلیل کاهش متابولیسم این دارو
۵	فتی‌توئین + استامینوفن	فتی‌توئین با تسریع متابولیسم استامینوفن اثر درمانی این دارو را کم و اثرات هپاتونوکسیک آن را افزایش می‌دهد.
۶	فتی‌توئین + کلرامفنیکل	متابولیسم فتی‌توئین کاهش و متابولیسم کلرامفنیکل افزایش می‌یابد.

بحث

مجموع نتایج بدست آمده حاکی از آن است که میزان تداخلات دارویی در بخش‌های داخلی و جراحی نسبتاً زیاد بوده است (۳۰/۴ درصد). میزان تداخلات دارویی در نسخ بیماران با فشار خون بالا در گزارشی از فرانسه ۱۶ درصد (۱۴)، در نسخ بیماران انفارکتوسی در گزارشی از آلمان ۱۸ درصد (۱۵)، و در نسخ بیماران بخش روانپزشکی در گزارشی از فرانسه ۱۶ درصد (۱۶) اعلام شده است. متأسفانه در هیچ یک از گزارشات فوق مشخص نیست که نویسنده نسخ به برنامه‌های کامپیوتری مربوط به تداخلات دارویی مجهز بوده است یا خیر؟ عاملی که مسلماً می‌تواند نقش اساسی در کم کردن میزان تداخلات دارویی داشته باشد. به هر حال نوع بیماری و مهمتر از آن تعداد افلام دارویی نسخ و عوامل دیگر در میزان تداخلات دارویی نسخ موثرند ولی آنچه که قابل توجه است درصد بالای تداخلات در نسخ مورد بررسی در این تحقیق می‌باشد که نیاز به توجه بیشتر به این مسئله، برای یافتن راهی جهت کاستن تعداد وقوع تداخلات دارویی را مسجل می‌کند.

در بررسی به عمل آمده از داروهایی که با یکدیگر تداخل داشتند مشخص شد که حدود ۲۰ تداخل در بین داروها وجود داشت که بر اثر تکرار آنها این میزان زیاد تداخل، یعنی حدود ۳۰/۴ درصد را بوجود آورده است. مضافاً اینکه بعضی از این ۲۰

تداخل بسیار کم و یا فقط یک مرتبه مشاهده شد و حدود ۶ تداخل به طور مکرر در نسخ وجود داشت. در صورت توجه پزشکان به این موارد، میزان تداخلات دارویی در بخش‌های فوق، بخصوص بخش داخلی به طور چشمگیری کاهش می‌یابد. لازم به تذکر است که وجود تداخل در نسخ نشان دهنده حتمی مضر بودن آنها نیست و بسیاری از تداخلات دارویی می‌توانند مفید واقع شوند (۱،۲،۳)، ولی اولاً هیچیک از تداخلات مورد بررسی در این تحقیق به نظر نمی‌رسید مفید باشند، ثانیاً همانطور که قبلاً گفته شد مفید یا مضر بودن تداخلات، مورد نظر این تحقیق نبوده است و فقط وجود یا عدم وجود تداخلات مورد بررسی قرار گرفته است.

اغلب تداخلات مشاهده شده در این تحقیق را می‌توان با جانشین کردن یکی از داروها با دارویی دیگر و یا فاصله انداختن بین زمان مصرف آنها از وقوع آنها جلوگیری کرد. برای مثال برای شخصی که نارسائی احتقانی قلبی دارد مصرف یک دیورتیک می‌تواند مفید باشد (۲) ولی با توجه به اینکه دیورتیک های لوپ و تیازیدی می‌توانند ایجاد هیپوکالمی بکنند و هیپوکالمی سمیت دیگوکسین را افزایش می‌دهد لذا بهتر است بجای این دیورتیکها از یک دیورتیک نگهدارنده پتاسیم مثل تریامترن استفاده شود. لازم به تذکر است که در صورتیکه همراه داروی اخیر یک

وی سایمتیدین تجویز کرده بود. بنابراین درمان بیش از یک بیماری از نقاط ایجاد کننده تداخلات دارویی هستند و در هنگام تجویز دارو توجه بیشتری لازم دارند تا از تداخلات دارویی جلوگیری شود.

همچنین به نظر می‌رسد در صورتی که پزشکان از هر دسته دارویی، چند دارو را انتخاب کرده و در نسخ خود در حد امکان آنها را مورد استفاده قرار دهند ارجح باشد (۱۸). این امر سبب می‌شود که پزشک معالج بر همه مسائل مربوط به آن دو یا سه دارو مسلط شده و ملکه ذهن خود قرار دهد و علاوه بر مسائلی از قبیل دوزاژ دقیق دارو، زمان اثر، اشکال دارویی، تاثیر بر حاملگی و شیردهی، عوارض دارو و غیره، از تداخلات دارویی آن نیز کاملاً آگاه بوده و مراعات کند.

بنابراین آگاهی از علم تداخلات دارویی، جایگزین کردن داروهای تداخل کننده با دیگر داروها در حد ممکن، توجه به داروهایی که مکرراً باعث تداخل با داروهای دیگر می‌شوند (مثل مهارکننده‌ها و با القاء کننده‌های آنزیمهای کبدی)، کاهش تعداد اقلام دارویی نسخ، توجه بیشتر به نسخ افراد مسن به خصوص زمانی که چندین دارو جهت آنها بطور همزمان تجویز گردد و بکارگیری تعداد محدودی از داروها از هر دسته دارویی و آشنا شدن بیشتر با مسائل مربوط به این داروها می‌تواند از تعداد تداخلات و عواقب ناشی از آن کاست.

پیشنهادات:

با عنایت به این مسئله که در ۱۰۰۰ نسخه بررسی شده فقط ۶ تداخل شایع وجود داشت، پیشنهاد می‌شود که این تحقیق در همه بخشهای بیمارستان و نسخ سرپایی پزشکان متخصص و نیز پزشکان عمومی به تفکیک انجام شود. در این صورت تعداد محدودی تداخلات شایع به دست می‌آید که می‌توان در اختیار پزشکان قرار داد و درصد تداخلات دارویی را به حداقل ممکن کاهش داد.

تشکر و قدردانی:

این تحقیق با امکانات و همکاری دانشگاه و بودجه تحقیقاتی این طرح توسط معاونت پژوهشی دانشگاه انجام شده است، همچنین از آقایان دکتر حجت‌الروحي و دکتر ابراهیم مستوفی‌نژاد که در انجام این تحقیق همکاری نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌کنم.

مهارکننده تبدیل آنژیوتانسین مصرف شود ممکن است بیمار دچار هیپرکالمی خطرناک گردد (۵).

تداخلات با سایمتیدین مثال دیگری است که ۳ مورد از تداخل شایع مشخص شده در این بررسی را به خود اختصاص داده است (جدول شماره ۲). سایمتیدین را می‌توان به راحتی با دیگر H₂ بلوکرها مثل رانتیدین و یا فاموتیدین جانشین نمود بدون اینکه مواجه با چنین تداخلات خطرناکی مثل افزایش غلظت خونی نفوفیلین و یا آمینوفیلین (۴) گردیم، چرا که از بین H₂ بلوکرها فقط سایمتیدین مهارکننده قوی متابولیسم کبدی است.

فنی‌توئین نیز ۲ مورد از تداخلات شایع جدول شماره ۲ را به خود اختصاص داده است. فنی‌توئین، فنوباریتال، کاربامازپین و ریفامپین از القاء کننده‌های قوی آنزیمهای میکروزومال کبدی‌اند. اکثر داروهای فوق ممکن است مادام‌العمر و یا برای طولانی مدت توسط بیمار مورد استفاده قرار گیرند. با توجه خاص به تداخلات دارویی این مواد با هر دارویی که همراه با این مواد تجویز می‌شود نمود. جانشین کردن یک مسکن و یا آنتی‌بیوتیک دیگر بجای استامینوفن و یا کلرامفنیکل که عامل بسیاری از تداخلات در این بررسی بوده‌اند به نظر نمی‌رسد کار مشکلی باشد.

نتیجه دیگر این بررسی نشان دهنده این حقیقت بود که افزایش تعداد اقلام دارویی در نسخ عامل مهمی در افزایش موارد تداخلات دارویی می‌باشد. این مسئله حقیقتی است که در مطالعات قبلی نیز مشخص شده بود (۱۶، ۱۷، ۱۸). لذا منطقی به نظر می‌رسد که در هر زمان، تا حد امکان تعداد اقلام دارویی کمتری برای بیمار تجویز گردد.

مسئله تعداد دارو در نسخ و تداخلات دارویی حاصل از آن در تجویز دارو جهت افراد مسن از اهمیت زیادی برخوردار است، چرا که این افراد علاوه بر حساسیت خاصی که نسبت به افزایش غلظت خونی داروها از خود نشان می‌دهند (۱۹)، بخاطر تعدد بیماری و مشکلات خاص خود تعداد زیادی دارو بطور همزمان مصرف می‌کنند (۱۷، ۱۸، ۱۹).

اکثر تداخلات دارویی در نسخی ایجاد شده بود که دو یا چند بیماری بطور همزمان تحت درمان قرار گرفته بودند. برای مثال بیماری تحت درمان آسم قرار داشت و تنوفیلین دریافت می‌کرد، پزشک معالج جهت درد ای‌گاستر و یا دیگر مشکلات گوارشی

منابع

1. Netke-SP, Roomi MW, Tsao C, Niedzwiecki A. Ascorbic acid protects guinea pigs from acute aflatoxin toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997; 143(2): 429-35.
2. Gosselink AT, Van-Valdhuizen DJ, Crijns HJ. When and when not, to use digoxin in the elderly. *Drugs Aging.* 1997; 10(6): 411-20.
3. Keogh A, Spratt P, McCosker C, Macdonald P, Mundy J, Kaan A. Ketoconazole to reduce the need for cyclosporine after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; 333(10): 628-33.
4. Hamilton RA, Briceland LL, Andritz MH. Frequency of hospitalization after exposure to known drug-drug interactions in a medical population. *Pharmacotherapy.* 1998; 18(5): 1112-20.
5. Chiu TF, Bullard MJ, Chen JC, Liaw SJ, Ng CJ. Rapid life-threatening hyperkalemia after addition of amiloride HCl/hydrochlorothiazide to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Emerg Med* 1997; 30(5): 612-5.
6. Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH, Cooper GM, Polack AE. Drug-related admissions to an Australian hospital. *J Clin Pharm Ther* 1994; 19(6): 341-7.
7. Boinate PL, Reith K, Weir S. Drug interactions at the renal level: implications for drug development. *Clin. Pharmacokinet.* 1998; 34(5): 375-404.
8. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology, USA: Appleton and Lange, 6 th. Ed. 1996; Pp: 986-995.
9. Harkness R. Drug interactions guide book, New jersey: Printice Hall Publishing Divison, first ed, 1991; 45-49.
10. Dambro MR. Drug interactions in a clinic using COSTAR. *Comput Biol Med.* 1988; 18(1): 31-8.
11. Durrence CW. Potential drug interactions in surgical patients. *Am J Hosp Pharm.* 1985; 42(7): 1553-6.
12. Kurfees JF. Drug interactions in the elderly. *J Fam Pract.* 1987; 25(5): 477-88.
13. Hodgson BB, Kizior R. J. and Kingdon RT. Nurse's drug hand book. USA: Saunders 7 th ed. 1999.
14. Paille F, Pissochet P. The prescription and drug interactions: Prospective study in 896 patients treated for arterial hypertension in general medicine. *Therapie.* 1995, 50(3): 253-8.
15. Silva-Smith A. Reducing the risk of stroke in patients with chronic, nonvalvular atrial fibrillation. *Nurse Pract.* 1994, 19(2): 38-9.
16. Vandel P, Bizouard P, Vandel S, David M, Nezelof S, Bonin B, Francois T, Bertschy G, Sechter D. Undesirable effects of drugs. Epidemiologic study at a psychiatric service of a university hospital. *Therapie.* 1995, 50(1): 67-72.
17. Jallon P. Epilepsy in adults and elderly subjects. Epidemiological aspects, therapeutic strategies. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1994, 83(40): 1126-31.
18. Myllotte MJ, Ksiazek S, Bently DW. Rational approach to the antibiotic treatment of pneumonia in the elderly. *Drugs Aging* 1994, 4(1): 21-33.
19. Cunningham G. Adverse drug reactions in the elderly and their revention. *Scott Med J.* 1997, 42(5): 136-7.