

# بررسی تداخلات دارویی در متروخین جنگی مراجعه‌کننده به کلینیک‌های چند تخصصی مرکز تحقیقات علوم اعصاب

مرضیه قراخانی<sup>۱\*</sup>، سوده رازقی جهرمی<sup>۱\*</sup>، هما صادقیان<sup>۱</sup>، سقراط فقیه‌زاده<sup>۲</sup>، هادی کاظمی<sup>۳</sup>، جلیل عرب خردمند<sup>۱</sup>، پیر حسین کولیوند<sup>۱</sup>، لیلا بیان<sup>۱</sup> و علی گرجی<sup>۴\*\* و †</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، تهران، ایران، <sup>۲</sup> گروه آمار زیستی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران، <sup>۳</sup> بخش اطفال دانشگاه شاهد، تهران، ایران، <sup>۴</sup> بخش نوروفیزیولوژی دانشگاه مونستر، مونستر، آلمان

\* مرضیه قراخانی و سوده رازقی جهرمی به میزان یکسان در تهیه مقاله نقش داشتند، هر دو نویسنده اول محسوب می‌شوند.

\*\* نویسنده پاسخگو: بخش نوروفیزیولوژی دانشگاه مونستر، مونستر، آلمان، تلفن: +۴۹-۲۵۱-۸۳۵۵۵۶۴، فکس: +۴۹-۲۵۱-۸۳۵۵۵۵۱  
Email: gorjial@uni-muenster.de

## چکیده

مقدمه: بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن مقاوم به درمان شناس بیشتری برای تداخل داروئی دارند. متروخین جنگی یکی از گروه‌هایی هستند که بیشتر مستعد ابتلاء به بیماری‌های مزمن مقاوم به درمان می‌باشند.

هدف: تعیین تداخلات دارویی در متروخین جنگی مراجعه‌کننده به کلینیک‌های چند تخصصی مرکز تحقیقات علوم اعصاب مواد و روش‌ها: این بررسی روی متروخین جنگی مراجعه‌کننده به کلینیک‌های چند تخصصی مرکز علوم اعصاب شفا، شامل بخش‌های تشنج، درد، آسیب‌نخاعی و سردرد انجام شد. این افراد از بین کسانی که در جنگ ایران و عراق (۱۳۵۹-۱۳۶۸) دچار مصدومیت شده بودند انتخاب شدند.

یافته‌ها: تعداد تداخلات دارویی در متروخین جنگی مورد بررسی با توجه به ترکیب تداخلات داروئی از ۱ تا ۴۰ تداخل بوده است. این بررسی بر روی ۱۵۰ بیمار انجام شد. از این تعداد تداخلات داروئی با شدت‌های متفاوت در ۱۴۸ بیمار مشاهده شد. در مجموع ۱۲۳۹ مورد تداخل داروئی مشخص گردید که از این بین بیشترین تداخلات داروئی مربوط به داروهای ضد افسردگی (۵۲٪ کل تداخلات) بود. این مطالعه نشانگر میزان بالای تداخل داروئی در متروخین جنگی می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج حاصله نشان می‌دهد که نزدیک به تمامی متروخین جنگی با بیماری‌های مزمن مراجعه‌کننده به کلینیک‌های فوق تخصصی دچار تداخلات دارویی بودند. این بررسی لزوم ایجاد راهکاری برای بررسی تداخلات دارویی در متروخین جنگی و پیشگیری از آن را آشکارتر می‌سازد.

کلید واژه: تداخلات داروئی، بیماری‌های مزمن مقاوم به درمان، متروخین جنگی.

تاریخ دریافت: ۸۹/۳/۲۸

تاریخ پذیرش: ۸۹/۵/۲۵

## مواد و روش‌ها

این بررسی روی مجروحین جنگی مراجعه‌کننده به کلینیک‌های چند تخصصی مرکز علوم اعصاب شفا، شامل بخش‌های تشنج، درد، آسیب‌نخاعی و سردرد انجام شد. این افراد از بین کسانی که در جنگ ایران و عراق (۱۳۶۸-۱۳۵۹) دچار مصدومیت شده‌بودند، انتخاب شدند. طبق بررسی انجام شده، حدود ۹۰٪ بیماران دارای تداخل شدید دارویی بوده‌اند که براساس  $\frac{Z^{\alpha/2} p(1-p)}{d^2} = n$  با اطمینان ۹۵٪ و  $d=0.8$  عدد نمونه مورد نیاز ۱۴۳ نفر برآورد گردید و با توجه به روش نمونه‌گیری تصادفی پوآسن کلیه بیماران مراجعه‌کننده در یک دوره ۳ ماهه مورد بررسی قرار گرفتند که تعداد کل بیماران در نهایت ۱۵۰ نفر گردید. بیمارانی که داروها را نامنظم مصرف می‌کردند و یا دوزهای سمی دریافت می‌کردند وارد مطالعه نشدند. شرایط ورود بیماران به مطالعه توسط یک پزشک بررسی شد که در مجموع ۱۵۰ بیمار وارد مطالعه شدند. اطلاعات دموگرافیک، مدتی که بیمار تحت درمان بوده‌است، مشکل اصلی که باعث مراجعه بیمار به کلینیک شده است، تعداد، نوع و دوز داروهای مصرفی با مصاحبه شفاهی جمع‌آوری شد. تداخلات داروئی با استفاده از بسته‌بندی Food and Drug Administration به سه گروه شدید، متوسط و خفیف تقسیم شد. مصاحبه شفاهی و تطبیق داروهای ذکر شده توسط بیماران با نسخه تجویزی پزشک صورت گرفت. آمارها به صورت درصد و انحراف معیار  $\pm$  میانگین گزارش شد. تعداد و درصد تداخلات دارویی در گروههای مختلف داروهای ضدافسردگی به تفکیک گروه فارماکولوژیک داروها به شرح زیر مشخص شد:

- <sup>I</sup> • مهارکننده‌های بازجذب سروتونین
- مهارکننده‌های بازجذب نوراپی‌نفرین و دوپامین<sup>II</sup>
- مهارکننده‌های بازجذب نوراپی‌نفرین و سروتونین<sup>III</sup> (ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای)
- مهارکننده‌های بازجذب آگونیست‌های سروتونین<sup>IV</sup>
- مهارکننده‌های بازجذب نوراپی‌نفرین و سروتونین<sup>V</sup>

## مقدمه

تداخلات دارویی یکی از مشکلات جدی علم پزشکی در درمان بیماران، بخصوص بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن مقاوم به درمان می‌باشد. این بیماران به علت سیر طولانی بیماری که معمولاً منجر به اضافه‌شدن سایر بیماری‌ها به مشکل اولیه بیمار می‌گردد، نیاز به داروهای متعدد دارند. بروز تداخلات دارویی در این بیماران می‌تواند بر روی میزان (۱، ۲، ۳) و مدت اثر دارو (۴) تاثیرگذارد. این تغییر می‌تواند به سمت کاهش یا افزایش مدت و میزان اثر داروها باشد. به علاوه تداخل دو دارو با یکدیگر می‌تواند منجر به تغییر ماهیت داروهای مورد نظر شود. بدین معنا که هیچ یک از داروها به طور کامل اثراتی که از آن‌ها انتظار می‌رود را نخواهدداشت (۵). سندروم سروتونین که به‌دلیل دریافت همزمان داروهای مهارکننده برداشت مجدد سروتونین و داروهای مهارکننده مونوآمین‌اکسیداز ایجاد می‌شود، یک نمونه از مشکلات جدی است که در نتیجه تغییر ماهیت دارویی به‌دلیل تداخلات دارویی ایجاد می‌شود (۶). سایر عوارض بالینی جدی ناشی از تداخلات دارویی شامل مرگ ناگهانی (۷-۹)، حملات تشنجی (۱۰)، اختلالات ریتم قلب (۱۲-۱۱)، فشارخون بدخیم، سندروم نورولپتیک بدخیم (۱۳) و هذیان (۱۴ و ۱۵) می‌باشد. تداخلات دارویی همچنین می‌تواند منجر به ظهور یک بیماری جدید (۱۶)، کاهش تحمل دارویی (۵) و سندروم محرومیت (۱۷) گردد که منجر به گمراهی پزشک در تشخیص سیر بیماری می‌شود. امکان عدم تحمل دارو در داروهایی که تداخل بالایی دارند و به اشتباہ تجویز می‌شوند بیشتر است. نکته مهم دیگر این است که در اثر ایجاد تداخلات دارویی بیمار به داروی بیشتری نیاز دارد که این موضوع علاوه بر صدمه به اعضاء مختلف بدن، باعث بالا رفتن هزینه‌های بیمار و سیستم درمانی حمایت‌کننده وی می‌شود. در این تحقیق هدف ما بررسی تداخلات دارویی احتمالی در مجروحین جنگی مراجعه‌کننده به کلینیک‌های درد، سردرد، تشنج و آسیب نخاعی می‌باشد. مجروحین جنگی مورد بررسی بیمارانی هستند که به مدت چند دهه به دلیل صدمات ناشی از جنگ تحت درمان بوده‌اند و به علت عدم درمان کامل به عنوان بیمار خاص به این مرکز مراجعه می‌نمایند.

<sup>I</sup> Serotonin selective reuptake inhibitor (SSRI)

<sup>II</sup> Dopamine norepinephrine reuptake inhibitor (DNRI)

<sup>III</sup> Three cyclic anti-depressant (TCR)

<sup>IV</sup> Serotonin agonist reuptake inhibitor (SARI)

<sup>V</sup> Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)

تعداد تداخلات دارویی در مجووحین جنگی مورد بررسی با توجه به ترکیب تداخلات داروئی از ۱ تا ۴۰ تداخل بوده است. که برآورده نقطه ای متوسط آن  $6.6 \pm 8.26$  که با اطمینان  $95\%$  میانگین واقعی تعداد تداخلات داروئی بین  $7.08 - 9.44$  تداخل بوده است و همچنین بررسی درصد تداخلات بر حسب خفیف، متوسط و شدید به ترتیب  $56\%$  با اطمینان  $95\%$  ( $34 - 44$ ) و شدید  $49\%$  با اطمینان  $95\%$  ( $89 - 97$ ) و شدید  $41\%$  ( $57 - 65$ ) بوده است. (با میانگین  $0.6 \pm 0.26$  متغیر  $56$  بود. بررسی روی سطح تداخلات نشان داد که  $72\%$  بیمار تداخل خفیف،  $13\%$  نفر تداخل متوسط و  $7\%$  نفر تداخل شدید داشتند. تعداد کل تداخلات خفیف، متوسط و شدید در این بیماران به ترتیب  $1050$ ،  $112$  و  $77$  تداخل بود. بیشترین تعداد تداخل شدید بین داروهای ضدافسردگی با یکدیگر مشاهده شد. به طوری که از بین  $112$  تداخل شدید  $58$  مورد مربوط به این داروها با یکدیگر بود (جدول شماره  $2$ ) و از بین داروهای ضدافسردگی بیشترین تداخل بین SSRIها و TCAها مشاهده شد (جدول شماره  $3$ ). در جمعیت مورد بررسی میانگین هزینه ماهانه مصرف دارو بین  $4461$  و  $5006800$  ریال با میانگین حدود  $8220000$  ریال برای هر بیمار در یک ماه بوده است.

## یافته‌ها

بیماران مورد بررسی  $150$  مرد را شامل می شدند. از این  $150$  بیمار،  $54$  (۳۶٪) نفر به کلینیک تشنج،  $41$  (۲۷.۳٪) نفر به کلینیک سردرد،  $37$  (۲۴.۷٪) نفر به کلینیک درد و  $18$  (۱۲٪) بیمار به کلینیک آسیب نخاعی مراجعه کرده‌بودند. محدوده سنی بیماران حداقل  $25$  و حداً کثر  $82$  سال با میانگین  $6.7 \pm 46.6$  سال بود. این بیماران به طور میانگین  $7.8 \pm 17.8$  سال تحت درمان‌های داروئی بودند. تعداد داروهای مصرفی بین  $2$  و  $14$  عدد در روز بود که هر مجووح جنگی به طور متوسط  $5.6 \pm 2.7$  دارو در روز مصرف می‌کرد. در جمعیت مورد بررسی داروهای ضدتشنج بیش از سایر داروهای مصرف می‌شد. به طوری که  $133$  نفر (۸۸.۷٪) از افراد مورد بررسی داروهای ضدتشنج مصرف می‌کردند. داروهای ضدافسردگی، کنترل فشارخون و درمان‌کننده اختلالات روانی در جایگاه‌های بعدی قرارداشتند. طبق آمار به دست آمده،  $100$  (۶۶.۷٪) نفر داروهای ضد افسردگی،  $50$  (۳۳.۳٪) نفر کنترل فشارخون و  $43$  (۲۸.۷٪) نفر درمان‌کننده اختلالات روانی مصرف می‌کردند (جدول شماره  $1$ ).

از میان بیماران تحت بررسی تداخلات دارویی تنها در دو بیمار مشاهده نشد. این دو بیمار به ترتیب کلینیک‌ایسین و آسپیرین و گلیکلامید و آتورواستاتین مصرف می‌کردند.

جدول شماره  $1$ : توزیع فراوانی نوع داروهای مصرفی

میزان مصرف تعداد(درصد)	گروه دارویی	میزان مصرف تعداد(درصد)	گروه دارویی
(۳.۳) ۵	آنٹی بیوتیک	(۸۸.۷) ۱۳۳	ضدتشنج
(۳.۳) ۵	خواب آور	(۶۶.۷) ۱۰۰	ضد افسردگی
(۲.۷) ۴	ضد استئوپروز	(۳۴) ۵۱	ضد فشارخون
(۲.۷) ۴	ضد التهاب	(۲۸.۷) ۴۳	درمان کننده اختلالات روانی
(۲.۷) ۴	ضد حساسیت	(۲۶.۶) ۳۵	مسکن
(۲) ۳	ضد انعقاد	(۲۰.۸) ۳۱	ضد اسپاسم
(۲) ۳	ضد یبوست	(۱۸.۷) ۲۸	ضد اضطراب
(۱.۲) ۲	ضد احتباس ادرار	(۱۸) ۲۷	مکمل‌های غذایی
(۱.۳) ۲	ضد دمانس	(۱۲) ۱۸	آنٹی اسید
(۰.۷) ۱	سرکوب کننده سیستم ایمنی	(۹.۳) ۱۴	ضد آثین
(۰.۷) ۱	CNS محرک	(۸) ۱۲	کاهنده کلسترول خون
(۰.۷) ۱	موکولیتیک	(۵.۳) ۸	ضد آسم
		(۴.۷) ۷	کاهنده قند خون

جدول شماره ۲: تعداد و درصد تداخلات شدید در کل جامعه مورد بررسی

نوع دارو	تعداد شدید	تعداد تداخلات (درصد)	تداخلات شدید
ضدافسردگی و ضدآفسردگی	۵۸	% ۵۲	
ضدافسردگی و مسکن	۱۵	% ۱۳	
ضدتشنج و داروهای درمان‌کننده اختلالات روانی	۹	% ۸	
ضدتشنج و ضدتشنج	۸	% ۷	
ضدافسردگی و داروهای درمان‌کننده اختلالات روانی	۴	% ۴	
داروهای درمان‌کننده اختلالات روانی و مسکن	۳	% ۳	
ضدفشارخون و ضدفشارخون	۳	% ۳	
کاهنده کلسترول و کاهنده کلسترول	۲	% ۲	
ضدافسردگی و ضداضطراب	۲	% ۲	
ضدفشارخون و ضدآسم	۲	% ۲	
مسکن و ضدآثرین	۲	% ۲	
آنتم اسید و ضدانعقاد	۱	% ۱	
آنتم بیوتیک و ضدالتهاب	۱	% ۱	
داروهای درمان‌کننده اختلالات روانی و ضداضطراب	۱	% ۱	
داروهای درمان‌کننده اختلالات روانی و داروهای درمان‌کننده اختلالات روانی	۱	% ۱	

جدول شماره ۳: تعداد و درصد تداخلات مشاهده شده بین انواع داروهای ضدافسردگی

دو گروه دارویی دارای تداخل اثر	تعداد تداخل (درصد)	دو گروه دارویی دارای تداخل اثر	تعداد تداخل (درصد)
TCA & SSRI	(۴۶.۵)۲۷	SSRI & DNRI	(۵.۱)۳
TCA & SNRI	(۱۲)۷	TCA & SARI	(۵.۱)۳
TCA & TCA	(۸.۶)۵	SARI & SSRI	(۵.۱)۳
TCA & DNRI	(۶.۸)۴	SSRI & SNRI	(۳.۴)۲
SNRI & DNRI	(۳.۴)۲	SARI & SNRI	(۱.۷)۱
SARI & DNRI	(۱.۷)۱		

بالای از بودجه حمایت درمانی- بهداشتی این بیماران را شامل می‌گردد، که این خود می‌تواند منجر به کاهش خدمات لازم در این گروه گردد.

نتایج بعضی مطالعات دیگر روی بیماران با بیماری‌های مزمن با نتایج بررسی فعلی متفاوت است. در بررسی که توسط Moskowitz و همکاران در سال ۱۹۹۵ در آمریکا روی داروهای ضد افسردگی بر روی ۱۳۱ بیمار انجام شد، میانگین تعداد داروهای مصرفی ۹.۱ عدد در روز بود. با وجود اینکه تداخل در ۱۷ نفر مشاهده شد، تعداد کل تداخلات داروئی ۱۲۱ مورد گزارش گردید(۱۸). در مطالعه حاضر با وجود پایین‌تر بودن میانگین داروهای مصرفی، تعداد تداخلات مشاهده شده بسیار بیشتر از بررسی مزبور می‌باشد. در بعضی دیگر از بررسی‌هایی که روی بیماران با

بحث نتایج حاصله نشان می‌دهد که نزدیک به تمامی مجوهین جنگی با بیماری‌های مزمن مراجعه کننده به کلینیک‌های فوق تخصصی دچار تداخلات داروبی بودند. این یافته از این جهت مهم است که این تداخلات نه تنها می‌توانند در طولانی‌شدن بیماری و عدم پاسخ مناسب به درمان موثر باشند بلکه ممکن است باعث شود که بیمار مصرف یک یا چند دارو را قطع کند و یا مجبور به اضافه کردن داروئی دیگر به مجموع داروهای دریافتی فعلی شود. همچنین تداخلات داروبی ممکن است باعث افزایش دفعات مراجعه بیمار به پزشک و انجام تست‌های پاراکلینیکی غیرضروری و در نتیجه افزایش هزینه‌های درمانی شود. هزینه بالای مصرف داروهایی که با یکدیگر تداخل داشتنند درصد

داروهای متعددی که در درمان مجوهین جنگی با بیماری‌های مزمن استفاده می‌شود، با توجه به بیماری‌های آنان که بطور معمول در سایر گروه‌های اجتماعی دیده نمی‌شود، ترکیبات ویژه‌ای از داروها می‌باشد. هیچ‌گونه بررسی سیستماتیک بر روی این ترکیبات ویژه انجام نشده است و همچنین تجارب بالینی روی این داروها در حدی نیست که بتوان به درستی به عواقب تجویز این داروها پی‌برد که برای پی‌بردن به عوارض بالینی تداخلات دارویی، این بیماران باید مورد بررسی دقیق‌تری قرار گیرند<sup>(۴)</sup>. بعضی از ترکیبات خاص دارویی در این بیماران می‌تواند منجر به تغییرات بیولوژیکی خاصی شود<sup>(۲۰)</sup>، که این مسئله قضایت درباره میزان تداخل را پیچیده‌تر می‌کند. در مورد داروهای ضدافسردگی که بیشترین میزان تداخل را داشтند، شاید به نظر برسد با تجویز داروهای یک خانواده به جای چند خانواده با هم بتوان مشکل را حل کرد، در حالی که داروهای یک خانواده تنها بر حسب یکی از جنبه‌های داروشناسی دارو طبقه‌بندی می‌شوند و از سایر جهات ممکن است با یکدیگر متفاوت باشند. برای مثال دو داروی فلوکسیتین<sup>I</sup> و پاروكسیتین<sup>II</sup> از گروه SSRI‌ها، مهارکننده آنزیم‌های CYP 2D6<sup>III</sup> هستند. در حالی که بقیه SSRI‌ها این مشخصه را ندارند<sup>(۲۲-۲۳)</sup>.

### نتیجه‌گیری

نتایج این بررسی لزوم ایجاد راهکاری برای بررسی تداخلات دارویی در مجوهین جنگی و پیشگیری از آن را آشکارتر می‌سازد. به علاوه برای کاهش میزان عوارض جانبی تداخلات دارویی در زمان تجویز داروی جدید، در نظر گرفتن تفاوت‌های بیولوژیکی این بیماران که در نتیجه دریافت چند دارو ایجاد شده است، ضروری به نظر می‌رسد.

بیماری‌های مزمن انجام‌شده، نه تنها تعداد بیمارانی که تداخل دارویی در داروهای آن‌ها مشاهده شده است کم بوده است، بلکه تعداد تداخلات داروئی در داروهای هر فرد نیز بسیار نادر گزارش شده است. از جمله این موارد می‌توان به بررسی Coelho و همکاران در سال ۲۰۰۹ در برزیل اشاره کرد. در این مطالعه بررسی میزان تداخل داروهای ضدافسردگی با داروهای ضد فشارخون و کاهنده قند خون صورت گرفت. از مجموع ۶۴۳ بیمار تحت بررسی تنها ۲۹ نفر تداخل دارویی داشتند که این ۲۹ نفر در معرض ۴۷ تداخل بودند<sup>(۱۹)</sup>. با این وجود میزان تداخلات داروئی بر روی مجوهین جنگی بعضی دیگر از کشورها مشابه نتایج مطالعه حاضر است و نشان می‌دهد این گروه از افراد در مقایسه با سایر بیمارانی که از بیماری مزمن رنج می‌برند بیشتر در معرض تداخلات داروئی متعدد قرار دارند. برای مثال در یک بررسی انجام‌شده روی مجوهین جنگی آمریکا مشخص شد که تاثیر ترکیبات خاص داروئی منجر به تغییرات بیولوژیک خاص در ۹۶-۸۳٪ در افراد دریافت‌کننده شد. در این بررسی بیشترین تداخل داروئی در داروهای ضدافسردگی مشاهده شد. همچنین نتایج این بررسی نشان می‌دهد که بیشترین میزان تداخل در بیمارانی مشاهده می‌شود که داروهای ضدافسردگی مصرف می‌کرند که مشابه نتایج مطالعه حاضر می‌باشد<sup>(۲۰)</sup>. در یک بررسی روی بیش از ۱۰۰۰ مجوح جنگی آمریکا در سال ۲۰۰۵، ۶۲٪ بیماران زیر ۶۰ سال و ۹۶٪ بیماران بالای ۶۰ سال ترکیبات خاصی از داروهای ضدافسردگی را مصرف می‌کردند. در این بررسی اکثر کسانی که تداخل دارویی در آن‌ها مشاهده شد، ۵ تا ۶ دارو مصرف می‌کردند که شامل داروهای ضد افسردگی نیز می‌شد<sup>(۲۱)</sup>.

### منابع

- Ludgate J, Keating J, O'Dwyer R, Callaghan N. An improvement in cognitive function following Polypharmacy reduction in a group of epileptic patients. *Acta Neurol Scand*. 1985; 71:448–452.
- Preskorn SH. Do you believe in magic? *J Pract Psychiatry Behav Health*. 1997; 3: 99-103
- Preskorn SH. A message from Titanic. *J Pract Psychiatry Behav Health*. 1998; 4: 236–242.
- Preskorn SH, Werder S. Detrimental Antidepressant Drug–Drug Interactions: Are They Clinically Relevant? *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31: 1605–1612.

<sup>I</sup> fluoxetine

<sup>II</sup> paroxetine

<sup>III</sup> rug-metabolizing CYP enzyme 2D6

5. Johnne A, Schmider J, Brockmoller J, Stadelmann AM, Stormer E, Bauer S et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol.* 2002; 22: 46–54.
6. Beasley Jr CM, Masica DN, Heiligenstein JH, Whealon DE, Zerbe RL. Possible monoamine oxidase inhibitor-serotonin uptake inhibitor interaction: fluoxetine clinical data and preclinical findings. *J Clin Psychopharmacol.* 1993; 13: 312–320.
7. Preskorn SH, Baker B. Fatality associated with combined fluoxetine–amitriptyline therapy. *JAMA.* 1997; 277: 682.
8. Ferslew KE, Hagardorn AN, Harlan GC, McCormick WF. A fatal drug interaction between clozapine and fluoxetine. *J Forensic Sci.* 1998; 43: 1082–1085.
9. Preskorn SH. Fatal drug–drug interactions as a differential consideration in apparent suicides. *J Psych Prac.* 2002; 8: 233–238.
10. Spigset O, Hedenmalm K, Dahl ML, Wiholm BE, Dahlqvist R. Seizures and myoclonus associated with antidepressant treatment: assessment of potential risk factors, including CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms, and treatment with CYP2D6 inhibitors. *Acta Psychiatr Scand.* 1997; 96: 379–384.
11. Richard IH, Kurlan R, Tanner C, Factor S, Hubble J, Suchowersky Oet al, Parkinson Study Group. Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in
12. Parkinson's disease. *Neurology.* 1997; 48: 1070–1077.
13. Robinson RF, Nahata MC, Olshefski RS. Syncope associated with concurrent amitriptyline and fluconazole therapy. *Ann Pharmacother.* 2000; 34: 1406–1409.
14. Preskorn SH. I don't see'em. *J Pract Psychiatry Behav Health.* 1997; 3: 302–307.
15. Stanford BJ, Stanford SC. Postoperative delirium indicating an adverse drug interaction involving the selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine? *J Psychopharmacol.* 1999; 13:313–317.
16. Reeves RR, Mack JE, Beddingfield JJ. Neurotoxic syndrome associated with risperidone and fluvoxamine. *Ann Pharmacother.* 2002; 36: 440–443.
17. Malek-Ahmadi P, Allen SA. Paroxetine-molindone interaction [case report]. *J Clin Psychiatry.* 1995; 56: 82–83.
18. Bertschy G, Baumann PA, Eap CB, Baettig D. Probable metabolic interaction between methadone and fluvoxamine in addict patients. *Ther Drug Monit.* 1994; 16: 42–45.
19. Moskowitz H, Burns M . The effects on performance of two antidepressants, alone and in combination with diazepam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat.* 1988; 12: 783–792.
20. Coelho PV, Brum CA. Interactions between antidepressant and antihypertensive and glucose lowering drugs lowering drugs among patients in the HIPERDIA program, Coronel Fabriciano, Minas Gerais State, Brazil. *Artigo.* 2009; 25:2229–2236.
21. Silkey B, Preskorn SH, Shah R. Complexity of medication use in the Veterans Affairs Healthcare System: Part II. Antidepressant use among younger and older outpatients. *J Psych Prac.* 2005; 11: 16–26.
22. Preskorn SH. Multiple medication use in patients seen in the Veterans Affairs Healthcare System: so what? *J Psych Prac.* 2005; 11: 46–50.
23. Preskorn SH. Reproducibility of the *in vivo* effect of the selective serotonin reuptake inhibitors on the *in vivo* function of cytochrome P450 2D6: an update (Part I). *J Psych Prac.* 2003; 9: 150–158.