

بررسی تداخلات دارویی در مجروحین جنگی مراجعه کننده به کلینیک های چند تخصصی مرکز تحقیقات علوم اعصاب

مرضیه قراخانی^{۱*}، سوده رازقی جهرمی^{۱*}، هما صادقیان^۱، سقراط فقیه زاده^۲، هادی کاظمی^۳، جلیل عرب خردمند^۱، پیر حسین کولیوند^۱، لیلا بیان^۱ و علی گرجی^{۱*}

^۱ مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، تهران، ایران، ^۲ گروه آمار زیستی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران، ^۳ بخش اطفال دانشگاه شاهد، تهران، ایران، ^۴ بخش نوروفیزیولوژی دانشگاه مونیستر، مونیستر، آلمان

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

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

چکیده

مقدمه: بیماران مبتلا به بیماری های مزمن مقاوم به درمان شانس بیشتری برای تداخل دارویی دارند. مجروحین جنگی یکی از گروه هایی هستند که بیشتر مستعد ابتلاء به بیماری های مزمن مقاوم به درمان می باشند.

هدف: تعیین تداخلات دارویی در مجروحین جنگی مراجعه کننده به کلینیک های چند تخصصی مرکز تحقیقات علوم اعصاب مواد و روش ها: این بررسی روی مجروحین جنگی مراجعه کننده به کلینیک های چند تخصصی مرکز علوم اعصاب شفا، شامل بخش های تشنج، درد، آسیب نخاعی و سردرد انجام شد. این افراد از بین کسانی که در جنگ ایران و عراق (۱۳۶۸-۱۳۵۹) دچار مصدومیت شده بودند انتخاب شدند.

یافته ها: تعداد تداخلات دارویی در مجروحین جنگی مورد بررسی با توجه به ترکیب تداخلات دارویی از ۱ تا ۴۰ تداخل بوده است. این بررسی بر روی ۱۵۰ بیمار انجام شد. از این تعداد تداخلات دارویی با شدت های متفاوت در ۱۴۸ بیمار مشاهده شد. در مجموع ۱۲۳۹ مورد تداخل دارویی مشخص گردید که از این بین بیشترین تداخلات دارویی مربوط به داروهای ضد افسردگی (۵۲٪ کل تداخلات) بود. این مطالعه نشانگر میزان بالای تداخل دارویی در مجروحین جنگی می باشد. بحث و نتیجه گیری: نتایج حاصله نشان می دهد که نزدیک به تمامی مجروحین جنگی با بیماری های مزمن مراجعه کننده به کلینیک های فوق تخصصی دچار تداخلات دارویی بودند. این بررسی لزوم ایجاد راهکاری برای بررسی تداخلات دارویی در مجروحین جنگی و پیشگیری از آن را آشکارتر می سازد.

کلید واژه: تداخلات دارویی، بیماری های مزمن مقاوم به درمان، مجروحین جنگی.

تاریخ دریافت: ۸۹/۳/۲۸

تاریخ پذیرش: ۸۹/۵/۲۵

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) تاثیر بگذارد. 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 نخواهند داشت (۵). سندرم سروتونین که به دنبال دریافت همزمان داروهای مهارکننده برداشت مجدد سروتونین و داروهای مهارکننده مونوآمین اکسیداز ایجاد می‌شود، یک نمونه از مشکلات جدی است که در نتیجه تغییر ماهیت دارویی به دنبال 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، سندرم 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 سندرم 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 اشتباه 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 اعضا 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.

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 شده بودند، انتخاب شدند. طبق بررسی انجام شده، حدود ۹۰٪ بیماران دارای تداخل شدید دارویی بوده‌اند که براساس $n = \frac{Z_{\alpha}^2 p(1-p)}{d^2}$ اطمینان ۹۵٪ و $d: 0.8$ عداد نمونه مورد نیاز ۱۴۳ نفر برآورد گردید و با توجه به روش نمونه‌گیری تصادفی پواسن 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 دارویی 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 ضادافسردگی به تفکیک گروه فارماکولوژیک داروها به شرح زیر مشخص شد:

- مهارکننده‌های بازجذب سروتونین^I
- مهارکننده‌های بازجذب نوراپی‌نفرین و دوپامین^{II}
- مهارکننده‌های بازجذب نوراپی‌نفرین و سروتونین (ضادافسردگی‌های سه حلقه‌ای)^{III}
- مهارکننده‌های بازجذب آگونیست‌های سروتونین^{IV}
- مهارکننده‌های بازجذب نوراپی‌نفرین و سروتونین^V

^I Serotonin selective reuptake inhibitor (SSRI)

^{II} Dopamine norepinephrine reuptake inhibitor (DNRI)

^{III} Three cyclic anti-depressant (TCR)

^{IV} Serotonin agonist reuptake inhibitor (SARI)

^V Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)

یافته‌ها

بیماران مورد بررسی ۱۵۰ مرد را شامل می‌شدند. از این ۱۵۰ بیمار، ۵۴ (۳۶٪) نفر به کلینیک تشنج، ۴۱ (۲۷.۳٪) نفر به کلینیک سردرد، ۳۷ (۲۴.۷٪) نفر به کلینیک درد و ۱۸ (۱۲٪) بیمار به کلینیک آسیب نخاعی مراجعه کرده بودند. محدوده سنی بیماران حداقل ۲۵ و حداکثر ۸۲ سال با میانگین ۶۷ ± ۴۶.۶ سال بود. این بیماران به‌طور میانگین ۷.۸ ± ۱۷.۸ سال تحت درمان‌های دارویی بودند. تعداد داروهای مصرفی بین ۲ و ۱۴ عدد در روز بود که هر مجروح جنگی به‌طور متوسط ۲.۷ ± ۵.۶ دارو در روز مصرف می‌کرد. در جمعیت مورد بررسی داروهای ضد تشنج بیش از سایر داروها مصرف می‌شد. به‌طوری که ۱۳۳ نفر (۸۸.۷٪) از افراد مورد بررسی داروهای ضد تشنج مصرف می‌کردند. داروهای ضد افسردگی، کنترل فشارخون و درمان‌کننده اختلالات روانی در جایگاه‌های بعدی قرارداشتند. طبق آمار به‌دست آمده، ۱۰۰ (۶۶.۷٪) نفر داروهای ضد افسردگی، ۵۰ (۳۳.۳٪) نفر کنترل فشارخون و ۴۳ (۲۸.۷٪) نفر درمان‌کننده اختلالات روانی مصرف می‌کردند (جدول شماره ۱).

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

تعداد تداخلات دارویی در مجروحین جنگی مورد بررسی با توجه به ترکیب تداخلات دارویی از ۱ تا ۴۰ تداخل بوده است. که برآورد نقطه ای متوسط آن ۰.۶ ± ۸.۲۶ که با اطمینان ۹۵٪ میانگین واقعی تعداد تداخلات دارویی بین ۷.۰۸-۹.۴۴ تداخل بوده است و همچنین بررسی درصد تداخلات بر حسب خفیف، متوسط و شدید به ترتیب ۵۶٪ با اطمینان ۹۵٪ (۳۴-۴۴) ۹۲.۷٪ با اطمینان ۹۵٪ (۸۹-۹۷) و شدید ۴۹٪ با اطمینان ۹۵٪ (۴۱-۵۷) بوده است. (با میانگین ۰.۶ ± ۸.۲۶) متغیر بود. بررسی روی سطح تداخلات نشان داد که ۵۶ (۳۷/۳٪) بیمار تداخل خفیف، ۱۳۹ (۷/۹۲٪) نفر تداخل متوسط و ۷۴ (۳/۴۹٪) نفر تداخل شدید داشتند. تعداد کل تداخلات خفیف، متوسط و شدید در این بیماران به ترتیب ۷۷، ۱۰۵ و ۱۱۲ تداخل بود. بیشترین تعداد تداخل شدید بین داروهای ضد افسردگی با یکدیگر مشاهده شد. به‌طوری که از بین ۱۱۲ تداخل شدید ۵۸ مورد مربوط به این داروها با یکدیگر بود (جدول شماره ۲) و از بین داروهای ضد افسردگی بیشترین تداخل بین TCAها و SSRIها مشاهده شد (جدول شماره ۳). در جمعیت مورد بررسی میانگین هزینه ماهانه مصرف دارو بین ۴۴۶۱ و ۵۰۶۸۸۰۰ ریال با میانگین حدود ۸۲۲۰۰۰۰ ریال برای هر بیمار در یک ماه بوده است.

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی نوع داروهای مصرفی

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

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

نوع دارو	تعداد تداخلات شدید	تداخلات شدید (درصد)
ضدافسردگی و ضدافسردگی	۵۸	۵۲٪
ضدافسردگی و مسکن	۱۵	۱۳٪
ضدتشنج و داروهای درمان کننده اختلالات روانی	۹	۸٪
ضدتشنج و ضدتشنج	۸	۷٪
ضدافسردگی و داروهای درمان کننده اختلالات روانی	۴	۴٪
داروهای درمان کننده 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 ضدآزین	۲	۲٪
آنتی اسید و ضدانعقاد	۱	۱٪
آنتی بیوتیک و ضدالتهاب	۱	۱٪
داروهای درمان کننده اختلالات روانی و ضداضطراب	۱	۱٪
داروهای درمان کننده اختلالات روانی و داروهای درمان کننده 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	۲۷ (۴۶.۵)	SSRI & DNRI	۳ (۵.۱)
TCA & SNRI	۷ (۱۲)	TCA & SARI	۳ (۵.۱)
TCA & TCA	۵ (۸.۶)	SARI & SSRI	۳ (۵.۱)
TCA & DNRI	۴ (۶.۸)	SSRI & SNRI	۲ (۳.۴)
SNRI & DNRI	۲ (۳.۴)	SARI & SNRI	۱ (۱.۷)
SARI & DNRI	۱ (۱.۷)		

بحث

نتایج حاصله نشان می‌دهد که نزدیک به تمامی مجروحین جنگی با بیماری‌های مزمن مراجعه‌کننده به کلینیک‌های فوق تخصصی دچار تداخلات دارویی 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 دارویی دیگر به مجموع داروهای دریافتی فعلی شود. همچنین تداخلات دارویی 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 داشتند درصد

بالایی از بودجه حمایت درمانی- بهداشتی این بیماران را شامل می‌گردید، 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 ۱۱۷ نفر مشاهده شد، تعداد کل تداخلات دارویی 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

داروهای متعددی که در درمان مجروحین 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 قرارگیرند (۴). بعضی از ترکیبات خاص دارویی در این بیماران می‌تواند منجر به تغییرات بیولوژیکی خاصی شود (۲۰)، که این مسئله قضاوت درباره میزان تداخل را پیچیده‌تر می‌کند. در مورد داروهای ضدافسردگی که بیشترین میزان تداخل را داشتند، 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 داروشناختی دارو طبقه‌بندی می‌شوند و از سایر جهات ممکن است با یکدیگر متفاوت باشند. برای مثال دو داروی فلوکستین^I و پاروکستین^{II} از گروه SSRIها، مهارکننده آنزیم‌های CYP 2D6^{III} هستند. درحالی‌که بقیه SSRIها این مشخصه را ندارند (۲۲-۲۳).

نتیجه‌گیری

نتایج این بررسی لزوم ایجاد راهکاری برای بررسی تداخلات دارویی در مجروحین جنگی و پیشگیری از آن را آشکارتر می‌سازد. به‌علاوه 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 دارویی 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 ۶۶۳ بیمار تحت بررسی تنها ۲۹ نفر تداخل دارویی داشتند که این ۲۹ نفر در معرض ۴۷ تداخل بودند (۱۹). با این وجود میزان تداخلات دارویی بر روی مجروحین 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 دارویی متعدد قرار دارند. برای مثال در یک بررسی انجام‌شده روی مجروحین جنگی آمریکا مشخص شد که تاثیر ترکیبات خاص دارویی منجر به تغییرات بیولوژیک خاص در ۹۶ - ۸۳٪ در افراد دریافت‌کننده شد. در این بررسی بیشترین تداخل دارویی در داروهای ضدافسردگی مشاهده شد. همچنین نتایج این بررسی نشان می‌دهد که بیشترین میزان تداخل در بیمارانی مشاهده می‌شود که داروهای ضدافسردگی مصرف می‌کردند که مشابه نتایج مطالعه حاضر می‌باشد (۲۰). در یک بررسی روی بیش از ۱۰۰۰ مجروح 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 (۲۱).

منابع

1. 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.
2. Preskorn SH. Do you believe in magic? *J Pract Psychiatry Behav Health*. 1997; 3: 99-103
3. Preskorn SH. A message from Titanic. *J Pract Psychiatry Behav Health*. 1998; 4: 236-242.
4. Preskorn SH, Werder S. Detrimental Antidepressant Drug-Drug Interactions: Are They Clinically Relevant? *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31: 1605-1612.

^I fluoxetine

^{II} paroxetine

^{III} rug-metabolizing CYP enzyme 2D6

5. Johne 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, Wheadon 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 O et al, Parkinson Study Group. Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in 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 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.