

Niebezpieczne interakcje leków w praktyce aptecznej

Dangerous interactions of drugs in pharmacy practice

dr n. farm Marcin Leszek Marszał

Kierownik apteki „Pod Orłem” w Nowem

PDF www.lekwpolsce.pl

Słowa kluczowe: interakcje leków, leki, błędy lekowe, bezpieczeństwo farmakoterapii.

Streszczenie: Wzajemne oddziaływanie dwóch lub więcej substancji leczniczych, które prowadzi do zmiany spodziewanego profilu działania to interakcje lekowe. Mogą występować zarówno podczas wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji leku, jak też na poziomie receptorowym. Skutkiem interakcji leków może być nasilenie działania leku, co w pewnych sytuacjach jest korzystne, a w innych może prowadzić do wystąpienia lub nasilenia się działań niepożądanych. Rolą lekarza oraz farmaceuty jest rzetelne analizowanie prowadzonej przez pacjenta politerapii i poinformowanie o istniejącym ryzyku wystąpienia interakcji.

Keywords: drug interactions, drugs, drugs errors, pharmacovigilance.

Abstract: The administration of more than one drug is a frequent occurrence, and the probability of a drug interaction increases with the number of drugs a patient is taking. The same pharmacokinetic and pharmacodynamic principles that determine the behavior of drugs in the body can be applied to drug interactions. The absorption, distribution, or elimination of one drug can be altered by another. Additionally, the pharmacodynamics of an agent may be altered independently from changes in its pharmacokinetics. The knowledge of the various mechanisms of drug interactions is helpful in understanding how to avoid the adverse effects of drugs interactions. The role of the physician and the pharmacist is to perform a reliable analysis of polytherapy carried out by the patient and to give information about the existing risk of drug interactions.

Wprowadzenie

Wraz ze wzrostem średniej długości życia zwiększa się liczba ludzi, u których występuje jednocześnie kilka chorób, często wymagających przyjmowania w tym samym czasie wielu różnych leków. Ryzyko wystąpienia interakcji zwiększa się wtedy z każdym dodatkowo przyjmowanym lekiem. Do wzrostu tego ryzyka przyczyniają się zarówno lekarze, jak i farmaceuci, którzy wy-

pełniając codziennie swoje obowiązki zawodowe, mogą popełniać nieświadomie błędy w ordynacji leków.

Pacjenci mają też swój udział w zwiększeniu liczby i częstości występowania interakcji leków poprzez nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych, nieczytanie ulotek informacyjnych leków i niekonsultowanie ich treści z fachowymi pracownikami służby zdrowia, a także poprzez nadużywanie le-

ków dostępnych bez recepty [1]. W tab. 1 usystematyzowano najczęściej obserwowane błędy lekowe popełniane przez farmaceutów oraz lekarzy.

Rodzaje interakcji

Następstwem nieodpowiednio prowadzonego leczenia są niepożądane interakcje pomiędzy lekami. Interakcje leków wynikają z ich właściwości fizycznych oraz wpływu na procesy biologiczne.

Lek po zastosowaniu ulega w organizmie wchłanianiu i dystrybucji, następnie biotransformacji i wydalaniu. Stąd interakcje dzielone są zazwyczaj na:

1. farmaceutyczne,
2. farmakokinetyczne,
3. farmakodynamiczne.

Ad 1. Interakcje w fazie farmaceutycznej dotyczą przygotowania leku przed po-

daniem. Zalicza się do nich wszystkie niezgodności fizyczne i chemiczne następujące podczas łączenia poszczególnych składników recepturowych albo gotowych różnych dwóch lub kilku leków. W praktyce aptecznej są to problemy wynikające z braku rozpuszczalności pojedynczych składników leku recepturowego w zapisanym podłożu (*vehiculum*). Na przykład: słaba rozpuszczalność benzokainy w glicerynie, kwasu salicylowego w oleju lnianym i rzepakowym, wytrącanie się fazy wodnej w maściach zawierających witaminę A i D₃ z podłożem na eucerynie [2,3]. Jeśli farmaceuta stwierdzi występowanie w danej receptce niezgodności recepturowej, musi określić jej rodzaj i podjąć decyzję, w jaki sposób poprawić skład receptury, aby uniknąć istniejącej niezgodności. W praktyce w większości przypadków farmaceuci dokonują drobnych korekt składu recepturowego bez

Tabela 1. Najczęstsze błędy lekowe popełniane przez farmaceutów i lekarzy

Błędy farmaceutów	Błędy lekarzy
Wydanie niewłaściwego leku	Wystawienie nieczytelnej recepty
Wydanie nieprawidłowej liczby opakowań leku ordynowanego na receptę	Przepisanie nieprawidłowego dawkowania
Wydanie leku w niewłaściwej mocy lub postaci	Wystawienie leku, na który pacjent jest uczulony
Wydanie leku przeterminowanego lub na granicy terminu ważności	Ordynowanie leków powodujących niekorzystne interakcje
Nieudzielenie informacji o potencjalnie występującej interakcji pomiędzy lekami	Przepisywanie leków przeciwwskazanych w okresie ciąży, karmienia lub u dzieci i osób starszych
Niedostrzeżenie połączenia leków odpowiedzialnych za niepożądaną interakcję	Ordynowanie leków alopatycznych i homeopatycznych do równoczesnego stosowania
Nieskorygowanie niezgodności w przepisaniu na receptę leku recepturowym	Ordynowanie leków, suplementów diety i wyrobów medycznych do równoczesnego stosowania na drukach recept podlegających refundacji
Błąd w obliczeniu dawki	

konieczności informowania o tym lekarza, który zaordynował dany lek recepturowy.

Ad 2. Interakcje fazy farmakokinetycznej występują w okresie, w którym na skutek procesów wchłaniania, dystrybucji, biotransformacji i wydalania ustala się stężenie leku w tkankach i płynach ustrojowych.

Ad 3. Interakcje farmakodynamiczne dotyczą z kolei głównie synergizmu lub antagonizmu działania. Zachodzą w większości przypadków na poziomie receptorowym, w przeciwieństwie do interakcji farmakokinetycznych, które toczą się bez udziału receptora typowego dla danego leku [4].

Przykłady interakcji*

W pracy przedstawiono tylko wybrane interakcje, z którymi autor zetknął się w praktyce aptecznej w ciągu ostatnich 2 lat. W ocenie autora są one na tyle niebezpieczne, że mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia i/lub życia pacjentów.

Najczęściej występujące interakcje dotyczyły kojarzenia dwóch lub kilku leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i stosowania ich równocześnie lub naprzemiennie, nierzadko kilka razy dziennie. Powszechnie wiadomo, że kojarzenie dwóch lub kilku leków z tej grupy nie powoduje synergizmu w działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym. Takie skojarzenia różnych leków wiążą się ze znacznym uszkodzeniem górnego odcinka przewodu pokarmowego, leki te mogą ponadto wykazywać działanie nefrotoksyczne i kardiotoksyczne [5,6]. Do naj-

częstszych połączeń ordynowanych na receptach wymienić należy: diklofenak doustnie plus ketoprofen miejscowo, ketoprofen doustnie i naproksen miejscowo, naproksen doustnie i diklofenak miejscowo, kwas acetylosalicylowy doustnie i ibuprofen doustnie.

Warto w tym miejscu zwrócić uwagę, że u pacjentów stosujących stale kardiologiczne dawki kwasu acetylosalicylowego (ASA) nie powinno się podawać w ogóle ibuprofenu lub, jeśli to konieczne, należy zażyć ibuprofen co najmniej 2 godziny po doustnym podaniu ASA. Ibuprofen wypiera kwas acetylosalicylowy z wiązania COX-1 i tym samym zmniejsza jego skuteczność w zapobieganiu agregacji płytek krwi. Z kolei ASA zmniejsza efekt przeciwwzapalny ibuprofenu i w większym stopniu nasila ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego [7].

Należy również pamiętać, że **najbardziej groźne są interakcje wszystkich leków przeciwzakrzepowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych i leków hamujących agregację płytek krwi** (na przykład klopidogrelu).

W tym miejscu warto wspomnieć również o **niebezpiecznych interakcjach pomiędzy lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP) a lekami przeciwplatekowymi nowej generacji**, takimi jak klopidogrel (Plavix) i tikagrelol (Brilique) [8]. IPP są grupą leków, która hamuje aktywność cytochromu P450 izoformy CYP2C19. Najsilniejszymi inhibitorami są omeprazol i lanzoprazol. Z kolei klopidogrel jest prolekiem. Dopiero powstający

* Doświadczenie własne autora.

przy udziale izoenzymu CYP2C19 w wątrobie metabolit jest nieodwracalnym inhibitorem receptora P2Y₁₂ [9]. Stąd równoczesne stosowanie klopidogrelu i omeprazolu skutkuje osłabieniem antyagregacyjnych działań, a nawet może zwiększać ryzyko ponownej hospitalizacji. Lekiem z wyboru dla klopidogrelu jest pantoprazol.

Podobna interakcja występuje przy stosowaniu dabigartanu (Pradaxa), z kolei dla rivarobaksanu (Xarelto) omeprazol może być stosowany w odstępie czasowym, ponieważ lek ten ma inny mechanizm działania niż pozostałe leki przeciwplatekcyjne [10]. W Polsce w 2016 r. zgłoszono do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych prawie 100 raportów o niepożądanych działaniach rivarobaksanu [11]. Lek ten nie podlega w Polsce dodatkowemu monitorowaniu.

Niewłaściwe kojarzenie niektórych grup leków, których efektem jest wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG i zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*, wynikają przede wszystkim z interakcji leków oraz czynników pozalokowych. Należą do nich: płeć (częściej występuje u kobiet), podeszły wiek, bradykardia, niewydolność i niedokrwienie serca oraz zaburzenia elektrolitowe. [12] Leki, które najczęściej wydłużają odstęp QT w obrębie EKG przedstawiono w tab. 2.

Najczęściej do tych interakcji dochodzi wtedy, gdy do leku stosowanego przewlekle dodaje się lek ordynowany doraźnie, np. azytromycynę do amiodaronu, klarytromycynę do olanzapiny. Dodatkowo jednoczesne stosowanie leku wydłużającego odstęp QT oraz leku hamującego cytochrom P450, enzym odpowiedzialny za

metabolizm tego pierwszego leku, powoduje zwiększenie jego stężenia.

Do leków hamujących cytochrom P450 należą preparaty:

- antyarytmiczne,
- inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny,
- leki antywirusowe,
- przeciwgrzybicze,
- antybiotyki makrolidowe,
- chinoliny,
- antagoniści kanału wapniowego [13,14].

Zaleca się zatem, aby lekarze przy wypisywaniu recept, a farmaceuci przy wydawaniu leków zwracali szczególną uwagę na możliwość wyżej opisanych interakcji. Podobne niebezpieczne interakcje dotyczą łączenia leków przeciwzakrzepowych z flukonazolem [15].

Do często występujących interakcji farmakokinetycznych należy **ordynowanie pacjentowi przez lekarza statyn i fibratów w hiperlipidemii**. Jakkolwiek fibraty są jedną z najlepiej przebadanych grup leków, ich równoczesne stosowanie z terapeutycznymi dawkami statyn może prowadzić w krótkim odstępie czasowym do miopatii, rabdomiolizy i niewydolności nerek. Ponadto fibraty nasilają działanie insuliny, doustnych leków przeciw cukrzycowych i przeciwzakrzepowych [16]. Warto również zaznaczyć, że uszkodzenia tkanki mięśniowej mogą wystąpić nawet od 3. tygodnia stosowania połączenia statyn i fibratów. W przypadku konieczności podania statyny i fibratu, należy fibrat podać rano, a statynę wieczorem. Pacjent musi w takich przypadkach uzyskać fachową informację od farmaceuty.

Oslabienie mięśni, bóle i tkliwość mięśniowa, ciemnobrunatne zabarwienie moczu oraz wzrost aktywności kinazy keratynowej są pierwszymi objawami szybko rozwijającej się miopatii i należy bezwzględnie zaprzestać stosowania tych leków. Podobny efekt interakcji obserwuje się u pacjentów leczonych statynami w połączeniu z werapamillem lub diltiazemem [17].

Do częstych interakcji leków, których efektem jest zmniejszenie wchłaniania się leku działającego jest **łączenie fluorochinolonów i azytromycyny z lekami lub suplementami diety zawierającymi kationy glinu, magnezu, wapnia, żelaza bądź cynku** [18]. Najwięcej takich interakcji dotyczy cyprofloksacyny i lewofloksacyny łączonej z preparatami zawierającymi magnez i cynk.

Do innych niebezpiecznych interakcji należy stosowanie **inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny z równoczesnym przyjmowaniem leków przeciwmigrenowych, takich jak sumatryptan i zolmitryptam**. Efektem takich interak-

cji może być coraz częściej opisywany w piśmiennictwie syndrom serotoninowy [19]. Występuje on także częściej w przypadku stosowania popularnych leków dostępnych bez recepty na przeziębienie, które zawierają w swoim składzie m.in. dekstrometorfan. **Przy stosowaniu równocześnie leków przeciwbólowych zawierających tramadol lub kodeinę dochodzi do rozwoju zespołu serotoninowego**. Do objawów należą: tachykardia, dezorientacja, obfite pocenie się, mimowolne ruchy mięśni, dreszcze i drżenia [20].

Innym przykładem niekorzystnych interakcji jest **ordynowanie furosemidu i metforminy**, czego efektem może być rozwijająca się kwasica metaboliczna.

Interakcje leków OTC

Rosnąca od wielu lat tendencja do samoleczenia się pacjentów w lżejszych dolegliwościach i chorobach powoduje, że zwiększa się stosowanie leków dostępnych bez recepty (OTC). Leki dostępne w sprzedaży odręcznej zażywane niepotrzebnie lub niewłaściwie przyczyniają się do zwiększenia

Tabela 2. Leki powodujące wydłużenie odstępu QT w obrazie EKG

Grupa leków	Przykład
Chemioterapeutyki	azytromycyna, karytromycyna, roksytromycyna, metronidazol
Leki przeciwaritmiczne	amiordaron, metoprolol
Neuroleptyki	ryspidon, haloperidol, klozapina, olanzapina, kwetiapina
Leki przeciwgrzybicze	flukonazol, mykonazol
Leki przeciwdepresyjne	amitryptylina, doksepina, fluoksetyna, wenlafaksyna, citalopram
Leki przeciwhistaminowe	loratadyna
Selektywni agoniści receptora 5-HT1	sumatryptan, zolmitryptan
Leki zwiotczające mięśnie o działaniu ośrodkowym	tyzanidyna
Antyestrogeny	tamoksyfen

szenia liczby przypadków niekorzystnych interakcji, szczególnie wtedy, gdy stosowane są równocześnie z innymi lekami zapisanymi na receptę. Przykładem takich niekorzystnych i bardzo popularnych interakcji jest **niewłaściwe kojarzenie leków mukolitycznych i przeciwkaszlowych**. Lek mukolityczny

podany rano, a przeciwkaszlowy na noc ma pozwolić na spokojny sen i wyleczenie przyczynowe kaszlu u dorosłych pacjentów. Niestety takie skojarzenie leków jest błędem, ponieważ okres półtrwania na przykład dla popularnej bromoheksyny wynosi 12 godzin, dla ambrosolu do 8 godzin, dla karbocysteiny do 8 godzin, dla acetylocysteiny do 6 godzin. Gdy wzrasta aktywność mukolityczna leku, pacjent otrzymuje lek przeciwkaszlowy, hamujący zdolność usuwania upłynnionej wydzieliny drzewa oskrzelowego [21]. Nieodzwoną jest zatem pomoc farmaceuty w wyborze odpowiedniego leku na kaszel.

Do licznych z tej grupy możliwych interakcji zaliczyć można: wspomniane wyżej stosowanie leków OTC lub suplementów diety z cynkiem lub żelazem i podawanie fluorochinolonów; stosowanie preparatów zawierających potas i równoczesne podawanie inhibitorów ACE oraz leków oszczędzających potas, co może wywołać hiperkaliemię; stosowanie preparatów wapnia i leków moczopędnych, które zwiększa ryzyko wystąpienia hiperkalcemii.

Także szczególną uwagę należy zwrócić na preparaty ziołowe, które niejednokrotnie z powodu różnorodności składu są mieszanką kilku substancji czynnych.

Interakcje leków z suplementami diety

Ze względu na mnogość potencjalnych interakcji suplementów diety z lekami i innymi suplementami należy ograniczać spożycie tych ostatnich do minimum [22].

Z drugiej strony jakość i czystość farmaceutyczna suplementów diety w Polsce, także tych sprzedawanych w aptekach, budzi spore kontrowersje [23]. W literaturze można znaleźć wiele doniesień dotyczących negatywnych skutków spoży-

wania suplementów diety i preparatów ziołowych z równocześnie stosowanymi lekami. Do najczęściej występujących i niebezpiecznych należą połączenia leków wykorzystywanych w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych i w przeroście gruczołu krokowego u mężczyzn z czasowym stosowaniem leków OTC lub suplementów diety zawierających pochodne amin sympatykomimetycznych. Spośród wielu z tych interakcji najbardziej niebezpieczne wydaje się być długotrwałe stosowanie suplementów odchudzających, które zawierają p-synefrynę. Jest to alkaloid sympatykomimetyczny o budowie chemicznej zbliżonej do efedryny i pseudoefedryny. Samo stosowanie suplementów diety ze standaryzowanym wyciągiem tego alkaloidu może wywołać liczne działania niepożądane w postaci wzrostu ciśnienia krwi i częstotści akcji serca po kilku godzinach od spożycia pojedynczej dawki [24]. Przy zażywaniu ich z lekami zawierającymi inne sympatykomimetyki, nawet tymi stosowanymi w preparatach złożonych na objawy przeziębienia lub grypy, efekt tej interakcji kumuluje się.

Wiele interakcji między lekami, czy lekami a suplementami diety można przewi-

Wiele interakcji między lekami, czy lekami a suplementami diety można przewidzieć.

dzień. Należy pamiętać także, że wpływ na ich wystąpienie mają czynniki związane ze sposobem podawania leków, wiekiem chorego, stanem patofizjologicznym oraz uwarunkowaniem genetycznym na odmienną reakcję na dany lek [4]. Ryzyko interakcji szczególnie między lekami OTC a innymi lekami można skutecznie zmniejszyć przez unikanie zbędnych kombinacji leków oraz rozpoznaniem – jeszcze przed wydaniem leku pacjentowi – potencjalnej interakcji. Jeśli jest to możliwe, farmaceuta powinien zaproponować także alternatywny lek, niezagrożony interakcją, jak też zwrócić uwagę pacjenta na możliwe symptomy niebezpiecznych interakcji pomiędzy lekami i innymi preparatami.

Formuła ordynacji w aptece *behind the counter* *

Należałoby także, zdaniem autora, brać przykład z innych krajów Unii Europejskiej, które wiele już lat temu wprowadziły inną niż OTC kategorię dostępności produktów leczniczych z tzw. statusem *behind the counter*. Są to leki dostępne bez recepty, ale wydawane tylko przez farmaceutę po konsultacji.

Taką kategorię leków wprowadzono dotychczas w Austrii, Francji, Danii, Niemczech, Holandii, Szwecji i we Włoszech, a także w Szwajcarii i Wielkiej Brytanii. W tym ostatnim kraju kategoria dla tych leków nazywa się *pharmacist only*** . Podobne rozwiązania występują także w Australii, Nowej Zelandii, Kanadzie i Stanach Zjednoczonych [25].

Leki wydawane po konsultacji z farmaceutą charakteryzują się dużym bezpieczeństwem stosowania, ale ich przyjmowa-

nie wymaga profesjonalnej porady – wskazówek lub nadzoru farmaceuty. Są to leki stosowane w dolegliwościach czy objawach, które może zidentyfikować pacjent, albo w takich chorobach, które nie wymagają diagnozy i nadzoru lekarza lub wymagają tylko wstępnej diagnozy. Do leków tych należą m.in.: loperamid, budezonid, klotrymazol, dekstrometorfan, loratadyna, nystatyna, omeprazol, pantoprazol, symwastatyna, sumatryptan. Ustanowienie dodatkowej kategorii dostępności leków służy bezpieczeństwu ich stosowaniu, przy zachowaniu możliwie szerokiego dostępu do produktów, bez konieczności uzyskania recepty lekarskiej. Warto zatem skorzystać z rozwiązań, które sprawdziły się w innych krajach, przyczyniając się do podniesienia jakości usług świadczonych przez fachowych pracowników służby zdrowia.

Podsumowanie

Bezpieczeństwo pacjenta stanowi priorytet współczesnej farmakoterapii. Lekarze i farmaceuci zobligowani są do nadzorowania terapii. Fachowi pracownicy służby zdrowia powinni odgrywać kluczową rolę w identyfikacji potencjalnych interakcji leków, pytając pacjentów regularnie przyjmujących leki o ich nawyki żywieniowe oraz stosowane suplementy diety, a także proponować alternatywne preparaty, które nie stwarzają ryzyka interakcji. © P

Piśmiennictwo:

1. Maciejczyk A, Kruk M. Bezpieczeństwo farmakoterapii. Podręcznik pharmacovigilance. Wyd. Medipage. Warszawa 2017; .5-23.
2. Gajewska M, Szulc J, Płaczek M, Sznitowska M. Podstawy receptury aptecznej. Wyd. Fundacja Pro Pharmacia Futura 2015; .208-221.

*, ** Niedostępna w Polsce.

3. Szymańska E, Winnicka K. Euceryna eucerynie nierówna. *Bez Recepty* 2012;12:26-29.
4. Filipek B. Interakcje leków. W: *Farmacja praktyczna* [red. Jachowicz R], PZWL. Warszawa 2016; s.521-536.
5. Woron J. Leki dostępne bez recepty – niekorzystne interakcje. *Almanach* 2010;5:63-67.
6. Ślabik K, Blecharz-Klin K, Piechal A. Bezpieczeństwo leków przeciwbólowych dostępnych bez recepty. *Lek w Polsce* 2016;3-4:42-50.
7. Drygała S. Interakcje wybranych, nieopiodowych leków przeciwbólowych, dostępnych bez recepty (OTC). *Lek w Polsce* 2014;4:52-62.
8. Danielak D, Tomczak A, Karaźniewicz-Łada M, Głowska F. Interakcje leków przeciwpłytkowych nowej generacji. *Farm. Pol.* 2016;72:690-694.
9. Szymczyk H. Bezpieczeństwo terapii inhibitorami pompy protonowej. *Lek w Polsce* 2015;9:48-56.
10. Moore KT, Plotnikov AN, Thyssen A, Vaccaro N, Arivavansa J, Burton PB. Effect of multiple doses of omeprazole on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2011;58:581-588.
11. Szapietowska E. Produkty lecznicze bądź substancje czynne, po których najczęściej zgłaszano działania niepożądane do Urzędu Rejestracji w 2016 roku. *Biul. Bezp. Prod. Lecz.* 2017;1:31-33.
12. Choo WK, Turpie D, Milne K, Davidson L, Eloffke P, Whitfield J, Broadhurst P. Prescribers' practice of assessing arrhythmia risk with QT-prolonging medications. *Cardiovasc. Ther.* 2014;32:209-213.
13. Sears SP, Getz TW, Austin CO, Palmer WC, Boyd EA, Stancampiano FF. Incidence of Sustained Ventricular Tachycardia in Patients with Prolonged QTc After the Administration of Azithromycin: A Retrospective Study. *Drugs Real World Outcom.* 2016;3:99-105.
14. Woron J, Kostka-Trąbka E. Interakcje leków w praktyce klinicznej. Wyd. PZWL. Warszawa 2006; s. 46-50.
15. Wiktorowska-Owczarek A, Owczarek J. Interakcje acenokumarolu z flukonazolem – opis i omówienie przypadku klinicznego. *Farm. Pol.* 2017;10:598-602.
16. Brylski M. Fibraty. Niezwykle istotny element farmakoterapii zaburzeń lipidowych w prewencji zdarzeń mikronaczyniowych i mikronaczyniowych. *Lek w Polsce* 2016;2:60-71.
17. Rakus A. Rabdmioliza w Zarys toksykologii klinicznej. Wyd. UJ. Kraków 2009; s.255-266.
18. Sękalska M, Suwała J, Hurkacz M, Wiela-Hojeńska A. Czynniki ryzyka terapii fluorochinolonami. *Farm. Pol.* 2017;9:560-566.
19. Iqbal MM, Basil MJ, Kaplan J, Iqbal MT. Overview of serotonin syndrome. *Ann. Clin. Psych.* 2012;24:310-318.
20. Monte AA, Chuang R, Bodmer M. Dextromethorfan, chlorphenamine and serotonin toxicology: case report and systematic literature review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010;70:794-798.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji.
Oddano do publikacji: 09.11.2017 Copyright© Medyk Sp. z o.o.

dr n. farm. Marcin Marszał
aptekarzynek12@gmail.com