

Казakov А.С.

Неблагоприятные последствия взаимодействий лекарственных средств

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва

Kazakov A.S.

Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions

Резюме

Взаимодействия ЛС являются серьезной проблемой здравоохранения, поскольку они обуславливают возникновение НР и являются одной из причин госпитализации пациентов, т.е. являются не только серьезной клинической, но и социально-экономической проблемой. Взаимодействия ЛС являются не только причиной развития НР, в том числе и серьезных, но и одной из основных причин неэффективности медикаментозного лечения. Пост-маркетинговый анализ поступающих спонтанных сообщений является одним из наиболее эффективных методов выявления опасных комбинаций ЛС и НР, ими вызываемых. Полученная информация о НР, вызванных взаимодействием ЛС, используется при принятии различных решений, таких, как внесение дополнительной информации в инструкции по применению, запрещение совместного использования взаимодействующих лекарственных препаратов, рекомендации по ограничению показаний к совместному применению в медицинской практике.

Ключевые слова: лекарственные взаимодействия, нежелательная реакция, фармаконадзор

Summary

Drug-drug interactions are a serious public health problem because they cause of adverse drug reactions and one of the reasons for hospitalization of patients, so there are not only a serious clinical but also socio-economic problem. The post-marketing analysis of spontaneous reports is one of the most effective methods to detect dangerous drug-drug combinations and adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. The received information about adverse drug reactions caused by drug-drug interactions is used for making various decisions, such as adding extra information in the instructions for drug use, prohibition of sharing drug interactions, recommendations to limit the indications for combined use in medical practice.

Key words: drug-drug interactions, adverse drug reactions, pharmacovigilance

Введение

Одной из наиболее актуальных проблем современного фармаконадзора является проблема безопасности больных, связанная с применением нерациональных комбинаций лекарственных средств (далее - ЛС), которые могут сопровождаться взаимодействием ЛС, приводящим не только к снижению эффективности фармакотерапии, но и к снижению безопасности фармакотерапии [12].

Клиническая практика показывает, что в последние годы регулярно появляются сообщения о случаях неблагоприятного взаимодействия между ЛС, описаны случаи возникающих при этом нежелательные реакции (далее - НР), в том числе серьезных, и даже с летальным исходом.

В настоящее время стало очевидным, что доклинические и клинические испытания новых препаратов не могут гарантировать их полную безопасность. Относительно редкие, но весьма опасные и даже фатальные осложнения медикаментозной терапии могут быть выявлены только при широком применении ЛС в медицинской практике [1, 14, 19].

Впервые проблемой взаимодействия лекарственных средств друг с другом заинтересовались в 1960-х годах, когда информация о клинически значимых лекарственных взаимодействиях начала появляться в литературных источниках [71]. К концу 1960-х в печатных изданиях стали появляться первые таблицы, содержащие взаимодействующие препараты и рекомендации по безопасному применению комбинаций ЛС [36].

В 1970-х годах контрольно-разрешительные органы различных стран стали требовать от фармацевтических компаний ежегодно выпускать в обзорах обновленную информацию, касающуюся лекарственных взаимодействий и вызываемых ими НР [75]. За 1970-е годы значительно увеличилось количество публикаций, посвященных проблеме развития НР, в результате лекарственных взаимодействий, с 43 в 1970 году до более 1400 публикаций в 1980 году [75].

В последующие годы все большее количество исследований и литературных публикаций были посвящены развитию НР вследствие индукции или ингибирования метаболизма и белков-транспортёров взаимодействующих ЛС [20,38,48].

На сегодняшний момент становится ясно, что взаимодействия ЛС, являющиеся серьезной проблемой здравоохранения, поскольку они обуславливают возникновение НР и являются одной из причин госпитализации пациентов [34], т.е. являются не только серьезной клинической, но и социально-экономической проблемой.

Большинство исследований, представленных в литературных источниках, посвящено изучению механизмов развития НР, вызванных взаимодействием конкретных ЛС, рассмотрению клинических случаев и т.д., а крупномасштабные фармакоэпидемиологические исследования представлены значительно реже [32].

Литературные данные, отражающие масштабы развития НР, возникающих в результате взаимодействия ЛС, разнообразны и неоднородны, поскольку в проводимых исследованиях применяются различные методологии, исследуются различные группы населения и т.д.

По данным некоторых исследований, НР, вызванные лекарственными взаимодействиями, составляют 8% всех НР [58] и являются причиной 26% всех случаев госпитализации [64]. В другом исследовании [50] были получены данные, что 2,8% всех госпитализаций были вызваны НР, развившимися в результате взаимодействия ЛС. Исследование, проведенное в Австралии [76], показало, что 4,4% госпитализаций были вызваны НР, развившимися на фоне взаимодействия ЛС. В исследовании, проведенном в США [29], выявили, что НР, вызванные взаимодействием ЛС, составили 4,6% всех НР, развившихся за время госпитализации. Похожие данные были получены и в другом исследовании, где около 5% всех НР были вызваны взаимодействием ЛС [40].

В большинстве случаев НР, развившиеся на фоне взаимодействия ЛС и приведшие к госпитализации, ошибочно принимают за обострение хронической болезни, несоблюдение режима приема препаратов или развитие вторичной инфекции [73]. По оценке некоторых авторов многие случаи госпитализации, вызванные НР, развившимися при взаимодействии ЛС, можно было бы избежать при надлежащем наблюдении за состоянием пациента на фоне применяемых препаратов или использовании альтернативных препаратов [15, 32, 55].

Некоторые исследования показывают, что 40-70% больных в стационаре получают потенциально опасные комбинации ЛС [27, 35, 37, 59, 62]. По данным исследователей США 25% амбулаторных пациентов получают потенциально опасные комбинации ЛС [31]. Аналогичные данные были получены в двух других исследованиях, проведенных в США [60] и в Швеции [25], которые выявили, что 25-27% больных принимают потенциально опасные комбинации ЛС и имеют высокий риск развития серьезных НР. В исследовании, проведенном на территории Дании, Германии, Нидерландов, Ирландии, Португалии, и Швеции [26] были получены данные, что 46% пациентов принимали 1 потенциально опасную комбинацию ЛС, а прием 2-х и более потенциально опасных комбинаций ЛС был выявлен у 22% пациентов.

Риск развития НР, вызванных взаимодействием ЛС, значительно повышается на фоне увеличения количества

одновременно принимаемых препаратов, что подтверждается многочисленными исследованиями [32, 49, 54, 57, 62, 67]. В настоящее время полифармация является весьма распространенным явлением и прослеживается тенденция к ее увеличению. Полифармация имеет место примерно у 56% пациентов в возрасте до 65 лет и у 73% пациентов старше 65 лет [16]. Согласно этим данным, прием двух лекарственных препаратов приводит к развитию клинически значимых НР, возникающих в результате взаимодействия ЛС, у 6% пациентов. Назначение 5 препаратов (что давно уже не редкость в современной клинической практике), повышает частоту развития нежелательных лекарственных взаимодействий до 50% [9, 23, 44, 78].

В Италии 40% людей старше 70 лет ежедневно принимают 4-6 лекарств, а 12% принимают свыше 9 препаратов [21, 33]. В США лица пожилого возраста, составляющие 12% населения, потребляют около трети рецептурных и четверти безрецептурных ЛС [24]. В среднем пожилой американец ежедневно получает 4-5 рецептурных и 2 безрецептурных ЛС [24]. По другим данным, в США средний человек старше 65 лет получает около 10,7 препаратов одновременно [22, 80]. По данным исследования, проведенного в Швеции, за 10-летний период увеличилось среднее количество ЛС, приходящихся на одного пациента, с 2,5 до 4,4 препаратов на человека. Распространенность полифармации возросла в 3 раза (с 18% до 42%). Частота назначения опасных комбинаций ЛС, значительно повышающих риск развития серьезных НР, также увеличилась с 14% до 26% [45-46].

Однако взаимодействие ЛС является не только причиной развития НР, в том числе и серьезных, но и одной из основных причин неэффективности медикаментозного лечения [42]. При анализе потенциально опасных комбинаций, принимаемых пациентами, большинство исследователей наиболее часто обращают внимание на комбинации ЛС, вызывающих серьезные НР, и менее часто на комбинации ЛС, которые приводят к снижению терапевтического эффекта [73]. Однако в исследовании, проведенном на территории 6 европейских стран [26], было выявлено, что риск снижения клинической эффективности встречается так же часто, как риск развития серьезных НР.

Многие НР, вызванные взаимодействием комбинации ЛС, являются предвиденными, поскольку известны механизмы их фармакодинамического или фармакокинетического взаимодействия [3, 13, 15]. По оценке некоторых авторов многие случаи госпитализации, вызванные НР, развившимися при взаимодействии ЛС, можно было бы избежать при надлежащем наблюдении за состоянием пациента на фоне применяемых препаратов или использовании альтернативных препаратов [15, 55]. Поэтому информация о повышенных рисках развития НР в результате взаимодействия ЛС должна быть доступна врачу, что бы он мог принять меры для минимизации риска развития НР, используя альтернативный препарат, делая коррекцию дозы или осуществляя повышенный контроль за состоянием пациента.

Однако, одной из проблем, касающейся информации о взаимодействии лекарственных средств, является большое количество разрозненной информации, которое приводит к тому, что извлечь, отсортировать и учесть все имеющиеся данные при принятии клинически обоснованных решений становится достаточно сложно [28]. Для улучшения качества проводимой медикаментозной терапии и снижения риска развития НР, вызванных взаимодействием ЛС, в некоторых странах применяются автоматизированные системы, которые анализируют назначенные комбинации ЛС и выявляют потенциально опасные [41]. Так же существуют автоматизированные системы обработки литературных и крупных клинических баз данных для выявления информации о серьезных НР, вызванных взаимодействием ЛС [30, 39, 51, 56, 63, 68, 72]. Данные автоматизированные системы могут помочь снизить количество НР, вызванных взаимодействием ЛС, на 50 % [43, 77]. Несмотря на явную пользу и значимость фармакоэпидемиологических исследований для всего общества в целом, относительно низкую стоимость и простоту их проведения, в России проводится очень малое количество подобных исследований, а полученные результаты не достаточно широко освещаются [17-18]. Учитывая социальную, экономическую и этническую разнородность российских регионов, нельзя не признавать актуальность проведения фармакоэпидемиологических исследований не только на общенациональном, но и на региональном уровне, начиная с федеральных округов и заканчивая административными единицами крупных мегаполисов [8, 10].

Информация об осложнениях, вызываемых лекарственными средствами или их взаимодействием, может быть получена различными методами, которые хорошо известны специалистам и описаны в литературе [1, 3-7, 11-13]. Однако основным признанным методом в работе органов фармаконадзора во многих странах мира для получения информации о НР, в том числе и вызванных взаимодействием ЛС, является метод спонтанных сообщений [3-5, 7, 52]. Было показано, что пост-маркетинговый анализ поступающих спонтанных сообщений является одним из наиболее эффективных методов выявления опасных комбинаций ЛС и НР, ими вызываемых [69].

Так, большинство лекарственных взаимодействий, вызывающих развитие НР, были выявлены путем анализа спонтанных сообщений, поступающих в базы данных национальных или региональных центров различных стран.

Например, при анализе спонтанных сообщений, поступивших в шведскую базу данных, был выявлен высокий риск развития НР на фоне взаимодействия ЛС и зверобоя (*hypericum perforatum*), варфарина и трамадола, варфарина и носкапина, варфарина и тетрациклинов [47, 53, 66, 79].

Полученная информация о НР, вызванных взаимодействием ЛС, используется при принятии различных решений, таких, как внесение дополнительной информации в инструкции по применению, запрещение совместного использования взаимодействующих лекарственных препаратов, рекомендации по ограничению показаний к совместному применению в медицинской практике [3, 6, 11, 70].

Система спонтанных сообщений существует во многих странах, в том числе и в России. К сожалению, на сегодняшний день в России она функционирует недостаточно эффективно [6-7]. Количество сообщений мало относительно масштабов страны, хотя даже в странах с хорошо отлаженной системой контроля безопасности лекарств, к которым можно отнести Австралию, Новую Зеландию, Великобританию, Швецию, Канаду, присылается не более 10% сообщений от общего числа выявляемых серьезных побочных реакций [7, 12].

Однако, не смотря на данные недостатки, метод спонтанных сообщений остается наиболее важным в выявлении НР, вызванных взаимодействием ЛС, и в первую очередь новых, ранее неизвестных. Информация, получаемая с его помощью, может оказаться достаточной для обоснования решений о запрете или ограничении применения различных комбинаций ЛС в клинической практике [3-7, 11-13].

Заключение

Своевременное выявление НР и информирование о них регуляторных органов методом спонтанных сообщений позволяет проводить их анализ и на основании его результатов разрабатывать и внедрять в практику меры, направленные на предупреждение неблагоприятных последствий комбинированной лекарственной терапии, повышая ее безопасность, и повышение качества жизни пациентов [3-7, 11-13]. ■

Казаков А.С., научный сотрудник ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва; Адрес для переписки: Казаков Александр Сергеевич, 109144, Москва, ул. Люблинская д.118, кв.50, e-mail: a.kazakov15@gmail.com

Литература:

1. Астахова А. В. К проблеме безопасности лекарственных средств. Заместитель главного врача. 17-2009.
2. Астахова А.В., Брайцева Е.В., Лепяхин В.К. Контроль безопасности лекарственных средств // Фармация, 2000, 4, 38-40.
3. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. Руководство по фармаконадзору. М. 2004, 1 - 199
4. Астахова А.В., Лепяхин В.К., Брайцева Е.В. Методы выявления неблагоприятных побочных реакций (НПР) лекарств // Безопасность лекарств, 2000, 2, с. 5-16.
5. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Классификация неблагоприятных побочных реакций (НПР) на лекарственные средства и методы их выявления. Методические рекомендации. РУДН, 2006, 1 - 56.

6. Брайцева Е.В. Дис. "Совершенствование мониторинга неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства". Москва, 2001 г.
7. Брайцева Е.В., В.К.Лепяхин, А.В.Астахова. Роль метода спонтанных сообщений в решении вопроса о целесообразности запрещения применения небезопасных лекарственных средств в медицинской практике // Безопасность лекарств и фармаконадзор, ч1, 2006, стр 3-9;
8. В.И. Покровский, Н.И. Брико. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям: учеб. пособие. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2008. – 400 с.
9. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В., Зупанец И.А., Хоменко В.Н. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. Справ. пос. для врачей и фармацевтов. – Х.: Изд-во «Мегаполис», 2001. – 784 с.
10. Корнышева Е.А., Д.Ю.Платонов, А.А.Родионов, А.Е.Шабашов. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины. – Тверь: ТГМА, 2009. – 80 с.
11. Лепяхин В.К., Астахова А.В., Стуров Н.В. Методы выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в период их широкого применения. Трудный пациент, Т.6, цв. 2008, 42 – 46.
12. Лепяхин В.К., Астахова А.В., Ушкалова Е.А., Илларионова Т.С., Фитилев С.Б., Шкрбева И.И. Разработка методов изучения и профилактики осложнений фармакотерапии. Учебное пособие.- М.:РУДН, 2008.- 225с.
13. Лепяхин В.К., Астахова А.В., Челцов В.В., Стуров Н.В., Илларионова Т.С. Безопасность лекарственных средств. Вестник РУДН. Серия "Медицина", ч 2 (34), 2006, 67 – 71.
14. Лепяхин В.К., Ушкалова Е.А., Астахова А.В. Роль клинического фармаколога в повышении безопасности лекарственной терапии. Безопасность лекарств и фармаконадзор. ч1, 2008, 4-11.
15. Манешина О.А., Белоусов Ю.Б. Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пожилых пациентов. // Качественная клиническая практика, 2008 г., ч3, стр. 90-93
16. Остроумова О.Д., Батутина А.М., Зыкова А.А. Лекарственное взаимодействие: существуют ли "идеальные" лекарственные препараты для использования в условиях полипрагмазии? РМЖ 2003 г, ч 21 1152-1157.
17. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Рачина С.А., Фармакоэпидемиология: основные понятия и практическое применение // Клиническая фармакология и терапия. – 2001. – Том 10. – ч4. – С. 48-53.
18. Ушкалова Е.А., Челцов В.В. Фармакоэкономические аспекты побочных эффектов и осложнений лекарственной терапии. Заместитель главного врача ч3-2008 С. 76-89
19. Юргель Н.В. Росздравнадзор создает службу фармаконадзора, соответствующую международным стандартам. Безопасность лекарств и фармаконадзор. ч1, 2008, 3-4.
20. Angelin B, Arvidsson A, Dahlqvist R, Hedman A, Schenck-Gustafsson K. Quinidine reduces biliary clearance of digoxin in man. Eur J Clin Invest 1987;17:262-5.
21. Anon., "Elderly people: their medicines and their doctors", Drug and Therapeutics Bulletin, Vol 28, No 20, 1 Oct 1990, pp77-9.
22. Anon., Growing Opportunities for Geriatric Pharmaceuticals, New York, MIRC, 1989
23. Atkin P.A., Shenfield G.M. Medication-related adverse reactions and the elderly: a literature review // Adverse Drug Reactions Toxicol. Rev. 1995. Vol. 14. P. 175-191.
24. Baum C., Kennedy D.L., Forbes M.B., et al. Drug use in the United States in 1981 // JAMA. 1984. Vol. 251. P. 1293-1297.
25. Bergendal L, Friberg A, Schaffrath AM. Potential drug-drug interactions in 5,125 mostly elderly outpatients in Gothenburg, Sweden. Pharm World Sci 1995;17:152-7.
26. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB. Drug-drug interactions in the elderly. Ann Pharmacother 2002; 36(11):1675-81.
27. Bonetti PO, et al. Potentielle Arzneimittelinteraktionen und Verordnungshäufigkeit von Medikamenten mit speziellem Instruktionsbedarf bei Spitalaustritt. Schweiz Rundsch Med Prax. 2000;89:182-9.
28. Bottiger Y, Laine K, Andersson ML, Korhonen T, Molin B, Ovesjo ML, et al. SFINX-a drug-drug interaction database designed for clinical decision support systems. Eur J Clin Pharmacol. 2009 Jun;65(6):627-33.
29. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. JAMA 1997;277:301-6.
30. Cohen KB, Hunter L (2008) Getting Started in Text Mining. PLoS Comput Biol 4(1): e20. doi:10.1371/journal.pcbi.0040020.
31. Costa AJ: Potential drug interactions in an ambulatory geriatric population. Fam Pract 1991, 8:234-236.
32. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. Clinics 2006; 61(6): 515-20
33. Cummings D.M. and Uttech, K.M., "Antibiotics for common infections in the elderly", Primary Care, Vol 17, No 4, Dec 1990, pp883-903.
34. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. Crit Rev Oncol Hematol 2003 Nov;48(2): 133-43
35. Di Castri A., et al. Interactions médicamenteuses: études de 409 ordonnances établies a l'issue d'une hospitalisation gériatrique. Therapie. 1995;50:259-64.
36. Dunphy TW. The pharmacist's role in the prevention of adverse drug interactions. Am J Hosp Pharm. 1969 Jul;26(7):366-77.
37. Egger S., et al. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. Eur J Clin Pharmacol. 2003;58:773-8.
38. Evinsson G. Effect of quinidine on plasma concentrations of digoxin. BMJ 1978; 1:279-80.
39. El-Shishiny H., T. Soliman and M. El-Asmar, Mining drug targets based on microarray experiments, in Computers and Communications, IEEE Symposium on, 2008.
40. Fijn R, Van den Bemt PMLA, Chow M, De Blaeij CJ, De Jong-Van den Berg LTW, Brouwers JRB. Hospital prescribing errors: epidemiological assessment of predictors. Br J Clin Pharmacol 2002; 53:326-31.
41. Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. JAMA. 2005 Mar 9;293(10):1223-38.
42. Gerson LB, Triadafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13: 611-6.
43. Glassman P. A., B. Simon, P. Belperio, and A. Lanto, "Improving recognition of drug interactions benefits and barriers to using automated drug alerts," Medical Care, vol. 40, no. 12, pp. 1161-1171, 2002.
44. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. Am J Emerg Med. 1996; 14 (5)

- 447-50.
45. Haider SI, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J (2007). "Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992-2002". *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2007 Dec 45 (12): 643-653.
46. Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Jan;57(1):62-9.
47. Hedenmalm K, Lindh JD, Sawe J, Rane A. Increased liability of tramadol-warfarin interaction in individuals with mutations in the cytochrome P450 2D6 gene. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Jul;60(5):369-72.
48. Hedman A, Angelin B, Arvidsson A, Dahlqvist R, Nilsson B. Interactions in the renal and biliary elimination of digoxin: stereoselective difference between quinine and quinidine. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:20-6.
49. Janchawe B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuvivatwong V: Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *J Clin Pharm Ther* 2005, 30:13-20.
50. Jankel CA, Fitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Saf* 1993;9:51-9.
51. Jensen L, J. Saric and P. Bork. Literature mining for the biologist: from information retrieval to biological discovery. *Nature Reviews Genetics* 7, 119-129 (February 2006).
52. Johanna Strandell. Drug interaction surveillance using individual case safety reports. Linköping University Medical Dissertations No. 1252. Printed in Sweden by Liu-Tryck, Linköping, 2011.
53. Johansson M-J, Sundstrom A, Strandell J, Wallerstedt SM. Samtliga tetracykliner misstänks förstärka warfarins effekt. Poster på svenska lakaresällskapets riksstamma 28 November 2007.
54. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf.* 2007;30(10):911-8.
55. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003; 289 (13) 1652-8.
56. Karnik S, A. Subhadarshini, Z. Wang, L.M. Rocha, and L. Li [2011]. "Extraction of drug-drug interactions using all paths graph kernel." (pdf). In: Proceedings of the 1st Challenge task on Drug-Drug Interaction Extraction. September, 7th, 2011, Huelva, Spain, pp. 83-88.
57. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA: Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002, 287:337-334.
58. Kelly WN. Potential risks and prevention, Part 4: Reports of significant adverse drug events. *Am.J.Health.Syst.Pharm.* 2001; 58 (15) 1406-12.
59. Kruse W, et al. Potentielle Medikamentenwechselwirkungen in der Behandlung multimorbider Hochbetagter. *Z Gerontol.* 1988;21:164-8.
60. Kurfees JF, Dotson RL. Drug interactions in the elderly. *J Fam Pract* 1987;25:477-88.
61. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
62. Lindblad CI, Artz MB, Pieper CF, Sloane RJ, Hajjar ER, Ruby CM, Schmader KE, Nalyn JT: Potential drug-disease interactions in frail, hospitalized elderly veterans. *Ann Pharmacother* 2005, 39:412-417.
63. McDonald R. R., Scott Winters, Mark Mandel, Yang Jin, Peter S. White, and Fernando Pereira. An entity tagger for recognizing acquired genomic variations in cancer literature. *Bioinformatics* (2004) 20(17): 3249-3251.
64. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002; 36:1331-6.
65. Merlo J, Liedholm H, Lindblad U, Björck-Linne A, Falt J, Lindberg G, Melander A: Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. *BMJ* 2001, 323:427-428.
66. Ohlsson S, Holm L, Myrberg O, Sundstrom A, Yue QY. Noscipine may increase the effect of warfarin. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Feb;65(2):277-8.
67. Oscanoa T, Lira G: Medicines prescription quality for geriatric care. *An Fac Med Latina* 2005, 66:195-2002.
68. Percha B, Y. Garten and R. Altman, Discovery and explanation of drug-drug interactions via text mining, in Pacific Symposium on Biocomputing, 2012
69. Rawlins MD. Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: the data. *Br J Clin Pharmacol.* 1988 Jul;26(1):1-5.
70. Royer Rene J. Mechanism of Adverse Drug Reactions: An Overview. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 1997, 3, 43-50.
71. Salassa RM, Bollman JL, Dry TJ. The effect of para-aminobenzoic acid on the metabolism and excretion of salicylate. *J Lab Clin Med.* 1948 Nov;33(11):1393-401.
72. Segura-Bedmar I, Mario Crespo, César de Pablo-Sánchez, Paloma Martínez. Resolving anaphoras in pharmacological documents. *BMC Bioinformatics* 2010, 11(Suppl 2):S1.
73. Seymour RM, Routledge PA: Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging* 1998, 12:485-494.
74. Shatkay Hand R. Feldman, Mining the Biomedical Literature in the Genomic Era: An Overview. *Journal of Computational Biology.* December 2003, 10(6): 821-855.
75. Sjöqvist F, Bottiger Y. Historical perspectives: drug interactions - it all began with cheese. *J Intern Med.* 2010 Dec;268(6):512-5.
76. Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH, Cooper GM, Polack AE. Drug-related admissions to an Australian hospital. *J Clin Pharm Ther* 1994;19: 341-7.
77. Van Der Sijts H., J. Aarts, A. Vulto, and M. Berg, "Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry," *Journal of the American Medical Informatics Association*, vol. 13, no. 2, pp. 138-147, 2006.
78. Weideman RA, McKinney WP, Bernstein IH. Predictors of Potential Drug Interactions. *Hosp Pharm* 1998; 33 (7) 835-40.
79. Yue QY, Bergquist C, Gerden B. Safety of St John's wort (Hypericum perforatum). *Lancet.* 2000 Feb 12;355(9203):576-7.
80. Zazove, P., Mehr, D., et al, «A criterion-based review of preventive health care in the elderly: Part 2. A geriatric health maintenance program», *Journal of Family Practice*, Vol 34, No 3, 1992, pp320-47