

*Badanie polipragmazji na wybranej grupie pacjentów
Oddziału Wewnętrznego Zespołu Opieki Zdrowotnej
w Oświęcimiu*

„Nie ma w pełni bezpiecznych leków i jedynie dawka różni lek od trucizny”

Paracelsus

Spis treści:

1. Wstęp
2. Cel pracy
3. Materiały i metody
4. Wyniki
5. Wnioski
6. Piśmiennictwo

Wstęp

Polipragmazja, czyli równoczesne stosowanie wielu leków, jest najczęściej skutkiem leczenia poszczególnych schorzeń pacjenta przez wielu lekarzy, co nie zawsze jest procesem skoordynowanym. Problem potęguje dodatkowe przyjmowanie przez pacjenta leków wydawanych bez recepty (OTC). Polipragmazja zwiększa ryzyko niekorzystnych interakcji lekowych, wynikających z właściwości farmakodynamicznych i metabolizmu leków [1]. U pacjenta leczonego farmakologicznie z powodu wielochorobowości istnieje konieczność stosowania politerapii. W praktyce ani lekarz podstawowej opieki zdrowotnej, ani lekarze specjaliści nie do końca orientują się w zakresie potencjalnych interakcji, jakie mogą zachodzić równocześnie pomiędzy lekami. Jeżeli w tym samym czasie stosowane są 2 leki, już występuje kliniczne ryzyko interakcji, jeśli jest ich więcej niż 7 – ich wystąpienie jest pewne.[2] Niekorzystne interakcje między jednocześnie stosowanymi lekami oraz wynikające z nich skutki kliniczne są jednym z najważniejszych problemów współczesnej farmakoterapii. Jak wskazują dane statystyczne, 10-15% hospitalizacji jest związanych z występowaniem działań niepożądanych towarzyszących monoterapii lub niekorzystnych interakcji w czasie stosowania politerapii. [3]. Wielolekowość prowadzi do zdarzeń niepożądanych, występowania nieprawidłowych interakcji, zaburzeń funkcji poznawczych, zaburzeń równowagi, upadków, zwiększonego ryzyka zachorowań, hospitalizacji i umieralności. Działania niepożądane są istotną przyczyną wizyt w oddziałach ratunkowych. Kolejne hospitalizacje prowadzą do przepisywania kolejnych leków a brak komunikacji między pacjentem a lekarzem oraz lekarzem i lekarzem prowadzi do interakcji w wyniku przyjmowania kilku leków jednocześnie oraz występowania objawów związanych ze zjawiskiem polipragmazji. [6] Z raportu NFZ z konferencji prasowej z 2019 roku wynika, iż w Polsce 33,8% pacjentów powyżej 65 roku życia przyjmuje co najmniej pięć leków dziennie, w Europie 32,1% (na podstawie badania SHARE- Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe). Na podstawie danych z dokumentów realizacji recept wykazano, że w pierwszym półroczu 2019 roku 4,3 mln osób w wieku powyżej 65 lat wykupiło leki na receptę na 5 lub więcej różnych substancji czynnych. [5] Journal of the American Medical Association (JAMA) opublikował artykuł, według którego błąd lekarski, źle przepisane leki i niekorzystne skutki operacji lub stosowania leków zabijają 225,4 tys. ludzi rocznie w Stanach Zjednoczonych (dane z 2000 roku), co stanowi trzecią w kolejności przyczynę zgonów w US. [7,8] Największą grupę stanowili jednak pacjenci umierający z powodu szkodliwych,

niezamierzonych i niepożądanych skutków leku. W amerykańskim raporcie z 1998 roku przeanalizowano badania, które wskazują, że prawie 7% hospitalizowanych pacjentów doświadcza poważnej, szkodliwej reakcji na leki; takiej, która wymaga hospitalizacji, przedłuża pobyt w szpitalu, trwale okalecza lub powoduje śmierć. [7,9]

Główne przyczyny śmierci w US (2000 r) [7]

Przyczyna zgonów	Zgony
Choroby układu krążenia	710 760
Nowotwór złośliwy	553 091
Opieka Medyczna	225 400
Udar mózgu	167 661
Przewlekłe choroby układu oddechowego	122 009
wypadki	97 900
cukrzyca	69 301
Grypa I zapalenie płuc	65 313
Choroba Alzheimera	49 558

Jak wynika z powyższej tabeli liczba zgonów z powodu błędów dotyczących opieki medycznej wynosi 225 400, w tym zgony spowodowane działaniem niepożądanym leków to 106 000 [7], co stanowi 47%. Jest to dość spora liczba, przy czym możemy założyć, że w rzeczywistości jest zaniżona, rzeczywiste wartości są dużo większe.

Cel pracy:

1. Ocena częstości występowania zjawiska polipragmazji na oddziale wewnętrznym.
2. Zidentyfikowanie grup leków (wg klasyfikacji anatomiczno – terapeutycznej ATC), które powodują najczęstsze i najbardziej niebezpieczne interakcje.
3. Oszacowanie średniej ilości różnych leków przyjmowanych przez pacjentów w czasie hospitalizacji.
4. Ocena średniego wieku pacjentów i czasu hospitalizacji.

Materiał I metody:

Badaniem objęto 91 losowo wyodrębnione osoby hospitalizowane od lutego do czerwca 2019 roku na Oddziale Wewnętrznym I Zespołu Opieki Zdrowotnej w Oświęcimiu. Oddział wewnętrzny został wybrany ze względu na to, iż jest modelową jednostką przyjmującą dużą grupę pacjentów geriatrycznych, u których zjawisko wielolekowości jest powszechne. Przeanalizowano liczbę leków podanych w trakcie hospitalizacji oraz ilość interakcji, które badano przy użyciu wyszukiwarki internetowej platformy Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia (OSOZ) - "Kto ma lek". Wykryte interakcje podzielono pod względem istotności klinicznej – bardzo istotne (powodujące bardzo poważne, zagrażające nawet życiu niekorzystne konsekwencje), istotne (powodujące poważne niekorzystne konsekwencje), mało istotne (opisywane, ale o małej istotności klinicznej).

Niezbędne dane do oceny pozyskiwano z:

- historii chorób pacjentów
- księgi głównej szpitala
- kart zleceń lekarskich
- kart wypisowych
- kart zabiegowych
- szpitalnego programu komputerowego „Optimed”

Wyniki:

Charakterystykę pacjentów hospitalizowanych w Oddziale I Wewnętrznym Zespołu Opieki Zdrowotnej w Oświęcimiu przedstawia tabela 1. Ich średnia wieku to 67 lat. Były to osoby w wieku 19-91 lat (44 kobiety i 47 mężczyzn). 74 osoby zostały przyjęte w trybie nagłym (81 %), a 17 w trybie planowym (19%). Czas pobytu w szpitalu wynosił od 2 – 28 dni, średnio 6,8 dnia. Każdy z leczonych pacjentów cierpiał średnio na 4,8 chorób przewlekłych oraz w czasie hospitalizacji przyjmował 9, 8 różnych leków (od 0- 25). U 29 pacjentów wykryto ciężkie interakcje lekowe (35,8 %), a tylko u 10 (11%) osób nie stwierdzono żadnych interakcji. Największą ilość interakcji stwierdzono w przypadku zastosowania beta-blokerów, leków przeciwastmatycznych oraz fluorochinolonów, które są powszechnie stosowane w starszych grupach wiekowych.

TABELA 1

LP	WIEK	PŁEĆ	TRYB przyjęcia	Przyczyna hospitalizacji	Choroby przewlekłe	Liczba leków podawanych w czasie hospitalizacji (bez płynów infuzyjnych)	Liczba interakcji BARDZO ISTOTNYCH	Liczba interakcji ISTOTNYCH	Liczba interakcji MAŁO ISTOTNYCH	Czas hospitalizacji w dniach
1	75	K	N	zapalenie płuc	5	22	1	3	2	28
2	71	M	N	gorączka	4	21	0	8	2	25
3	86	K	N	zapalenie płuc	3	22	2	5	1	7
4	60	M	N	niewydolność nerek	5	12	0	5	1	6
5	82	K	P	nowotwór złośliwy	2	10	0	2	0	5
6	88	M	N	niewydolność serca	3	11	1	12	1	7
7	72	M	N	ból brzucha i miednicy	3	3	0	1	2	2
8	89	M	N	choroba płuc	3	25	1	29	1	21

9	57	M	N	niewydolność krążenia	4	21	2	9	1	20
10	91	M	N	hipernatremia, gorączka	5	16	1	10	1	16
11	75	K	N	niewydolność serca	4	15	0	14	4	6
12	61	M	N	gorączka	3	11	1	3	0	9
13	47	M	N	ból brzucha	1	4	0	1	0	4
14	62	K	N	malopłytkowość	4	5	0	2	0	3
15	70	M	N	nowotwor płuc, zapalenie płuc	4	18	2	14	0	13
16	81	K	N	omdlenie i zapaść, kaszel	8	22	0	13	0	21
17	60	M	N	zaburzenia krzepnięcia	4	5	0	3	0	3
18	88	M	N	niedokrwistość brak b12	4	5	0	0	0	2
19	67	K	N	hiperglikemia	5	12	0	6	2	15
20	87	M	P	ból brzucha	6	7	1	3	0	3
21	82	K	P	nowotwór	4	10	0	8	5	3
22	86	M	N	zapalenie oskrzeli	5	21	2	15	1	9
23	55	K	N	ból brzucha i miednicy	2	3	0	0	0	6
24	25	K	P	obserwacja	3	2	0	0	0	3
25	81	K	P	zaparcia	5	10	0	14	6	2
26	60	M	N	nowotwór	1	12	0	4	0	4
27	82	K	N	migotanie przedsionków	7	14	2	15	5	11
28	25	M	N	migotanie przedsionków	1	5	1	3	0	3
29	79	M	N	migotanie przedsionków	7	8	0	4	1	3
30	65	K	N	nadcisnienie	3	10	0	7	3	7

31	64	K	N	ból brzucha	4	7	0	4	4	4
32	54	M	N	migotanie przedsionków, zatorowość płucna	4	8	1	1	1	8
33	69	M	N	gorączka, RZS	6	6	0	1	0	6
34	90	K	N	niewydolność nerek	7	9	0	11	4	4
35	73	M	N	niedokrwistość	6	7	2	4	3	6
36	62	K	N	zastabniecie	4	9	0	3	0	10
37	90	K	N	obrzęk płuc	6	16	0	12	1	11
38	64	M	N	nowotwor płuc	2	10	0	9	0	5
39	39	M	N	żółtaczka	2	1	0	0	0	2
40	36	M	P	zapalenie trzustki	6	8	0	3	1	3
41	76	K	P	ból brzucha	6	12	2	4	6	3
42	61	M	N	gorączka, odwodnienie, zum	5	13	0	14	2	13
43	71	M	N	bradykardia	4	8	0	6	3	7
44	58	K	N	gorączka	6	8	0	1	1	4
45	67	M	n	gorączka	3	10	0	9	1	6
46	72	M	N	zaburzenia rytmu serca	5	12	0	14	2	4
47	52	M	N	zawroty głowy ,odurzenie	1	1	0	0	0	7
48	73	K	N	omdlenie i zapaść,	2	9	0	2	2	7
49	73	M	N	duszność niestabilna	4	16	2	14	3	5
50	81	M	N	duszność	6	20	2	9	0	11

51	74	M	N	utrata przytomności, migotanie przedsionków	5	7	0	2	1	7
52	73	K	N	niewydolność serca	8	12	0	2	4	7
53	87	K	N	cukrzyca, zespół otępienny	3	6	1	6	2	6
54	83	M	N	zaostrzenie niewydolności serca krążenia	6	12	0	6	1	13
55	66	M	N	cukrzyca	8	8	0	8	2	1
56	83	M	N	niewydolność krążenia	5	15	1	10	1	7
57	59	K	N	zapalenie płuc	1	9	0	10	3	7
58	19	K	N	zakażenie nerek	0	5	0	0	0	8
59	28	M	P	choroba uchyłkowa jelit	5	4	0	4	0	2
60	80	M	N	przewlekła choroba płuc	3	8	0	5	1	2
61	85	M	N	zapalenie płuc	8	13	1	7	2	5
62	86	K	N	zapalenie oskrzeli, zakażenie układu moczowego	5	13	1	14	2	10
63	58	K	P	ból brzucha	5	5	0	1	2	1
64	64	M	N	niedokrwistość	5	4	0	3	1	4
65	68	M	N	gorączka,	12	16	0	5	0	10
66	76	K	N	uchyłki jelita	6	11	0	7	1	2
67	80	K	N	ból brzucha	5	6	0	5	1	3
68	62	K	P	spadek masy ciała	2	0	0	0	0	5
69	54	K	P	ból brzucha	4	6	0	2	0	8
70	57	M	N	zaburz kontaktu	8	13	1	3	2	5

71	74	K	N	omdlenie i zapaść,	8	7	0	4	5	3
72	53	M	N	trudności z połykaniem	4	1	0	0	0	3
73	79	M	N	niewydolność krążenia	10	12	1	11	1	8
74	70	K	N	migotanie przedsionków	5	11	0	7	5	6
75	62	K	P	niedokrwistość	6	7	0	3	0	8
76	70	K	N	astma	10	19	0	21	3	7
77	62	K	N	anemia	8	6	1	0	0	5
78	48	M	P	diagnostyka	5	6	1	2	1	3
79	87	M	P	niedokrwistość	9	6	0	2	0	8
80	77	K	N	Niewydolność nerek	7	13	1	8	0	10
81	80	K	N	anemia	5	3	0	0	0	4
82	56	M	P	wysoka glikemia	6	8	0	10	0	3
83	67	K	N	nadciśnienie	7	7	0	2	0	3
84	73	K	P	polipy	4	3	0	0	2	3
85	37	M	N	częstoskurcz napadowy	4	9	1	16	3	6
86	43	K	N	uszkodzenie toksyczne wątroby	3	7	1	0	0	10
87	67	K	N	niewydolność serca	7	12	0	18	1	5
88	78	K	N	niewydolność serca	9	18	1	15	3	8
89	78	K	N	duszność	5	9	0	5	1	6
90	42	M	N	migotanie przedsionków	2	3	0	0	1	2
91	48	K	P	Niewydolność serca	2	1	0	0	0	2

Bardzo istotne interakcje, które wystąpiły w analizowanej dokumentacji historii chorób z uwzględnieniem klasyfikacji anatomiczno-terapeutycznej [11]

KARWEDILOL (C07AG02)

THEOPHYLLINUM (R03DA04)

Powyższe leki wykazują antagonizm działania: beta-blokery przeciwdziałają rozszerzeniu oskrzeli przez teofilinę. [4]

VITAMINUM PP (A11HA01)

SIMVASTATINUM (C10AA01)

Powyższych leków nie powinno się podawać łącznie z uwagi na zwiększone ryzyko miopatii, łącznie ich przyjmowanie może powodować uszkodzenie mięśni, które może doprowadzić do niewydolności nerek. Mogą wystąpić bóle mięśni, osłabienie, nudności, wymiotów, krwawienia, zażółcenie skóry lub oczu, ciemne zabarwienia moczu.[4]

KARWEDILOL (C07AG02)

SALBUTAMOLUM (R03CC02)

Powyższe leki wykazują działanie antagonistyczne. Może wystąpić zagrażający życiu skurcz oskrzeli. Zaleca się zastąpienie karwedilolu lekiem hamującym wybiórczo receptory beta1 (np.: acebutololem, atenololem, metoprololem, betaksololem) [4]

THEOPHYLLINUM (R03DA04)

TRAMADOLUM (N02AX02)

Stosowanie obu leków jednocześnie zwiększa ryzyko wystąpienia drgawek. [3,4]

POTAS (A12BA01)

EPLERENON (C03DA04)

Jednoczesne stosowanie tych leków może spowodować znaczny wzrost stężenia potasu w organizmie prowadzący nawet do hiperkalemii. Efekt ten występuje częściej u pacjentów z cukrzycą, niewydolnością nerek, poważną niewydolnością serca, a także w podeszłym wieku. Objawia się bólem i mrowieniem mięśni, zawrotami głowy, trudnością w wykonaniu zamierzonych ruchów, ale może też doprowadzić do groźnych zaburzeń rytmu serca. [4]

HALOPERIDOL (N05AD01)

LEVOFLOKSACYNA (J01MA12)

Stosowanie obu leków równocześnie zwiększa ryzyko wydłużenia odstępu QT i wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca. [3,4]

ENCORTON (H02AB07)

LEVOFLOKSACYNA (J01MA12)

Stosowanie obu leków równocześnie zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia i naderwania ścięgien, zwłaszcza ścięgna Achillesa. [4]

DEXAMETHASONUM (H02AB02)

LEVOFLOKSACYNA (J01MA12)

Stosowanie obu leków równocześnie zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia i naderwania ścięgien, zwłaszcza ścięgna Achillesa. [4]

HYDROCORTISONUM (H02AB09)

LEVOFLOKSACYNA (J01MA12)

Stosowanie obu leków równocześnie zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia i naderwania ścięgien, zwłaszcza ścięgna Achillesa. [4]

LEVOFLOKSACYNA (J01MA12)

INSULINUM (A10AB)

Lewofloksacyna może powodować zarówno hiperglikemię (częściej) jak i hipoglikemię. Insulina zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii, która może doprowadzić do śpiączki a nawet zgonu, zwłaszcza w niewydolności nerek, w podeszłym wieku i w ciężkich infekcjach. [4]

METOPROLOLUM (C07AB02)

PROPRANOLOL (C07AA05)

Leki mają ten sam mechanizm działania (blokowanie receptorów beta). Ich jednoczesne stosowanie może spowodować wystąpienie objawów przedawkowania: bradykardii, niedociśnienia, bloku AV, niewydolności serca, skurczu oskrzeli, hipoglikemii, zaburzeń świadomości. [4]

METOPROLOLUM (C07AB02)

NEBIVOLOLUM (C07AB12)

Leki mają ten sam mechanizm działania (blokowanie receptorów beta). Ich jednoczesne stosowanie może spowodować wystąpienie objawów przedawkowania: bradykardii, niedociśnienia, bloku AV, niewydolności serca, skurczu oskrzeli, hipoglikemii, zaburzeń świadomości. [4]

FORMOTEROLUM (R03AC13)

KARWEDILOL (C07AG02)

Działanie antagonistyczne. Może wystąpić zagrażający życiu skurcz oskrzeli. Zaleca się zastąpienie karwedilolu lekiem hamującym wybiórczo receptory beta1 (np.: acebutololem, atenololem, metoprololem, betaksololem) [4]

APIXABAN (B01AF02)

ENOXAPARINUM (B01AB05)

Nasilenie działania przeciwzakrzepowego. Ze względu na zwiększone ryzyko krwotoków połączenie to jest przeciwwskazane. [4]

POTAS (A12BA01)

SPIRONOLACTONUM (C03DA01)

Ryzyko ciężkiej hiperkaliemii prowadzącej nawet do zgonu. [4]

METHYLPREDNISOLONUM (H02AB04)

LEVOFLOKSACYNA (J01MA12)

Stosowanie obu leków równocześnie zwiększa ryzyko wystąpienia zapalenia i naderwania ścięgien, zwłaszcza ścięgna Achillesa. [4]

BISOPROLOLUM (C07AB07)

ATENOLOLUM (C07AB03)

Leki mają ten sam mechanizm działania (blokowanie receptorów beta). Ich jednoczesne stosowanie może spowodować wystąpienie objawów przedawkowania: bradykardii, niedociśnienia, bloku AV, niewydolności serca, skurczu oskrzeli, hipoglikemii, zaburzeń świadomości. [4]

HALOPERIDOLUM (N05AD01)

FLUCONAZOLUM (J02AC01)

Wzrost stężenia haloperidolu we krwi i nasilenie jego działań niepożądanych. Zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QT i wystąpienia arytmii typu torsade de pointes, która jest szczególną odmianą częstoskurczu komorowego, którą wyróżnia się na podstawie zmian w EKG – widoczna jest chaotyczna praca mięśnia komór o nieusystematyzowanym przebiegu pobudzenia, a to oznacza, że impuls elektryczny przebiega w różnym kierunku. Komory wtedy nie wykazują czynności mechanicznej, czyli nie wyrzucają krwi do układu krążenia. U osoby, u której wystąpi taki rodzaj zaburzeń rytmu, dochodzi do nagłego zatrzymania krążenia (NZK) i jeśli nie zostaną podjęte odpowiednie czynności reanimacyjne, dochodzi do zgonu. [4]

CIPROFLOKSACINUM (J01MA02)

INSULINUM (A10AB)

Cyprofloksacyna może powodować zarówno hiperglikemię (częściej) jak i hipoglikemię. Insulina znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii, która może doprowadzić do śpiączki a nawet zgonu, zwłaszcza w niewydolności nerek, w podeszłym wieku i w ciężkich infekcjach. [4]

CITALOPRAMUM (N06AB04)

TRAZODONUM (N06AX05)

Wzrost stężenia citalopramu we krwi i ryzyka wystąpienia zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca oraz zespołu serotoninowego. [4]

FORMOTEROLUM (R03AC13)

PRAMOLANUM (N06AA05)

Zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QT oraz migotania komór. [4]

Wnioski:

1. Liczba przyjmowanych leków przez pacjentów na wybranym oddziale, szczególnie geriatrycznych, była w wielu przypadkach zbyt duża.
2. Wielolekowość występująca w badanych przypadkach była przyczyną groźnych dla zdrowia, a niejednokrotnie dla życia interakcji.
3. Zadaniem lekarza przyjmującego pacjenta na oddział jest analiza liczby przyjmowanych leków (również suplementów) i maksymalne ich ograniczenie w celu uzyskania jak największych korzyści terapeutycznych przy równoczesnej minimalizacji interakcji i działań niepożądanych oraz zmniejszenia kosztów terapii.
4. Zasadnym jest też analiza czy kolejny objaw to wynik postępującego procesu chorobowego, czy też niepożądany efekt działania produktów leczniczych, które są niejednokrotnie „zalecane” następnymi preparatami.
5. Ze względu na zbyt małą ilość w Polsce farmaceutów szpitalnych i wręcz mikroskopijną klinicznych brakuje ich wciąż na oddziałach szpitalnych, co w znaczącym stopniu przyczynia się do błędów terapeutycznych dotyczących farmakoterapii, farmaceuta może wspomóc lekarza w kwestii ordynowania leku, jak również wskazać terapie alternatywne, ponieważ *„Lekarze znają leki, farmaceuci znają się na lekach -* Udział w racjonalizacji farmakoterapii jest również usługą farmaceutyczną.
6. Należy pamiętać, że każdy lek oraz nawet suplement diety jest substancją egzogenną, która w sposób sztuczny jest wprowadzana do organizmu i wpływa na jego funkcjonowanie.

Piśmiennictwo:

1. Marta Dudzińska, Agnieszka Zwolak, Monika Nieć, Maria Kurowska, Joanna Malicka, Agata Smoleń, Mariusz Kowalczyk, Jerzy S. Tarach Polipragmazja – istotny problem w codziennej praktyce lekarskiej. *Family Medicine & Primary Care Review* 2014; 16, 222-224
2. Jarosław Woron, Halina Kutaj – Wąsikowska Mechanizmy interakcji leków. Czynniki modyfikujące ryzyko wystąpienia interakcji leków w praktyce klinicznej. *Medical Tribune Polska* 2020
3. Elżbieta Kostka -Trąbka, Jarosław Woron Interakcje leków w praktyce klinicznej. PZWL Warszawa 2016.
4. Platforma OZOZ (KtoMaLek.pl)
5. Raport NFZ – konferencja prasowa 2019 rok
6. Beata Jankowska- Polańska, Izabela Uchmanowicz Wielolekowość, choroby współistniejące i upadki i chorych z przewlekłą niewydolnością serca w wieku podeszłym
7. T.Colin Campbell, Thomas M. Campbell „Nowoczesne zasady odżywiania” wyd. Galaktyka 2013
8. Starfield B., 2000: Is U.S. health really the best in the world?, *JAMA*’, nr 284, s.483-485
9. Lazarou J., Pomeranz B. i Corney P.N., 1998: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients, „*JAMA*”, nr 279, s. 1200-1250.
10. dr hab. med. Wojciech Matuszewicz Retrospektywna ocena kliniczno-ekonomiczna pacjentów hospitalizowanych z powodu działań niepożądanych leków w Oddziale Klinicznym (o profilu internistycznym) Zakładu Farmakologii Klinicznej Akademii Medycznej w Łodzi w Latach 1998-1999.
11. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology ATC/DDD Index