

Επανεμφάνιση Καρδιακών Αρρυθμιών μετά τη Χορήγηση Ριφαμπικίνης σε Ασθενή Υπό Αγωγή με Ατενολόλη

Ανδρέας Πρωτοπαπάς,¹ Αικατερίνη Λαμπρινού²

Recurrence of Cardiac Arrhythmias after Taking Rifampicin in a Patient who also Co-treat with Atenolol

Abstract at the end of the article

¹RN, MMedSc, PhD, Ερευνητικός Συνεργάτης, Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου

²RN, MSc, PhD

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τεχνολογικό Πανεπιστήμιο Κύπρου

Υποβλήθηκε: 09/04/2020
Επανυποβλήθηκε: 30/04/2020
Εγκρίθηκε: 17/05/2020

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Ανδρέας Πρωτοπαπάς,
Βραγαδίνου 15, Λεμεσός 3041, Κύπρος
Τηλ: (+357) 25-002030
e-mail: aprotopap@gmail.com

Εισαγωγή: Προηγούμενες μελέτες έχουν συζητήσει διάφορες πτυχές του μεταβολισμού της ριφαμπικίνης και τις επιπτώσεις της στη δράση άλλων φαρμάκων. Η αλληλεπίδραση της ριφαμπικίνης με καρδιαγγειακά φάρμακα φαίνεται ότι προκαλεί σημαντικές κλινικές επιπτώσεις. **Σκοπός:** Η παρούσα μελέτη σκοπό έχει να παρουσιάσει τον δυνητικό κίνδυνο σοβαρών αλληλεπιδράσεων όταν η ριφαμπικίνη συνχορηγείται με άλλα φάρμακα και συγκεκριμένα με την ατενολόλη. **Περιγραφή περίπτωσης:** Άνδρας ηλικίας 63 ετών διαγνώστηκε με σταφυλοκοκκική λοίμωξη στην κεφαλή του αριστερού βραχιονίου και έλαβε αρχικά αγωγή με ριφαμπικίνη. Ο ασθενής είχε στο ιστορικό του υπέρταση και καρδιακές αρρυθμίες (έκτακτες κοιλιακές συστολές) για τα οποία λάμβανε ραμιπρίλη και ατενολόλη. Κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο το ηλεκτροκαρδιογράφημα κατέγραφε φλεβοκομβικό ρυθμό χωρίς παρουσία έκτακτων συστολών. Πέντε μέρες μετά την έναρξη της ριφαμπικίνης, ο ασθενής παρουσίαζε πολλαπλές έκτακτες κοιλιακές συστολές που καμιά φορά παρουσιάζονταν κατά ζεύγη. Η ριφαμπικίνη διακόπηκε και αντικαταστάθηκε με οξακιλλίνη. Οι έκτακτες κοιλιακές συστολές μειώθηκαν σε συχνότητα, λίγες μέρες μετά τη διακοπή της ριφαμπικίνης. **Συμπεράσματα:** Καθώς οι αναφορές αλληλεπιδράσεων της ριφαμπικίνης με άλλα φάρμακα αυξάνονται συνεχώς, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να είναι ενήμεροι και να ενημερώνουν τους ασθενείς ώστε να επικοινωνούν άμεσα μαζί τους σε περιπτώσεις που συμβαίνει. Φάρμακα όπως η ατενολόλη, αλλά και άλλοι β-αναστολείς, όταν συνχορηγούνται με τη ριφαμπικίνη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία απορρύθμισης, αφού η δράση και η θεραπευτική αποτελεσματικότητα μειώνεται.

Λέξεις-ερευρηρίου: Ριφαμπικίνη, αλληλεπίδραση φαρμάκων, ατενολόλη.

Εισαγωγή

Παρόλο που η Ριφαμπικίνη είναι ένα παλιό φάρμακο που χρησιμοποιείται πέραν των 40 ετών στην κλινική πρακτική, εντούτοις μέχρι σήμερα βρίσκει αρκετές κλινικές εφαρμογές και μέχρι πρόσφατα συνεχίζονται να εντοπίζονται αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.⁹ Η συγχορήγηση της ριφαμπικίνης φαίνεται να είναι ιδιαίτερα προβληματική, συμπεριλαμβανομένων και των διαφόρων καρδιαγγειακών φαρμάκων.¹⁰

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων είναι πολύ συχνές σε νοσηλεύομενους ασθενείς. Υπολογίζεται ότι περίπου το 65% των εσωτερικών ασθενών εκτίθεται σε έναν ή περισσότερους συνδυασμούς φαρμάκων που αλληλεπιδρούν και το 41% έως 70% των ασθενών, λαμβάνει εξιτήριο με τέτοιους συνδυασμούς.³ Οι αλληλεπιδράσεις μπορεί να είναι είτε φαρμακοδυναμικές, είτε φαρμακοκινητικές. Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις προκαλούνται λόγω μείωσης ή ενίσχυσης της απομάκρυνσης κάποιου φαρμάκου, επηρεάζοντας ενζυμικά συστήματα που μεταβολίζουν κάποιο φάρμακο, όπως για παράδειγμα τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450.⁴ Η ριφαμπικίνη επάγει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 και υπάρχει η πιθανότητα να μειώσει τον χρόνο ημισείας ζωής άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτό.⁵ Επιπρόσθετα, η ριφαμπικίνη επάγει την εντερική και ηπατική γλυκοπρωτεΐνη-P (P-gp) η οποία λειτουργεί ως αντλία εκροής και μπορεί να επηρεάσει τη φαρμοκοκινητική και φαρμακοδυναμική πολλών φαρμάκων. Η χορήγηση ριφαμπικίνης με φάρμακα που υποβάλλονται σε βιομετασχηματισμό μέσω αυτών των μεταβολικών οδών είναι πιθανό να επιταχύνει την αποβολή των συγχορηγούμενων φαρμάκων.² Η πλήρης επαγωγή των ενζύμων επιτυγχάνεται σε επτά μέρες περίπου μετά την έναρξη της ριφαμπικίνης και μπορεί να διαρκέσει μέχρι και δύο εβδομάδες περίπου μετά τη διακοπή της ριφαμπικίνης.⁶

Περιγραφή περίπτωσης

Πρόκειται για άνδρα ασθενή ηλικίας 63 ετών που εισήχθη στο νοσοκομείο με εμπύρετο άγνωστης αιτιολογίας από εικοσαήμερο και άλγος στον αριστερό ώμο. Στο ιστορικό αναφέρθηκε κάκωση στον αριστερό ώμο μετά από πτώση εξ ιδίου ύψους προ ενός μηνός.

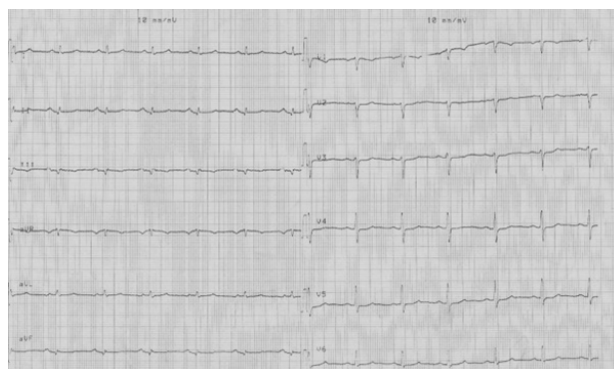
Από το ατομικό αναμνηστικό και τη φαρμακευτική αγωγή, ο ασθενής λάμβανε ραμιπρίλη 5 mg/ημερησίως για θεραπεία αρτηριακής υπέρτασης και ατενολόλη 50 mg δύο φορές την ημέρα για αντιμετώπιση των πολλαπλών έκτακτων κοιλιακών συστολών που παρουσίαζε αλλά και ως συμπληρωματική θεραπεία για την υπέρταση. Επιπρόσθετα, ανέφερε λήψη ipratropium και

fluticasone λόγω χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ).

Κατά την αρχική αξιολόγηση ο ασθενής ήταν απύρετος (προηγήθηκε λήψη αντιπυρετικών), αρτηριακή πίεση 120/80 mmHg, σφύξεις 75/λεπτό, αναπνευστική συχνότητα 20/λεπτό. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) εισαγωγής κατέγραφε φλεβοκομβικό ρυθμό με χαμηλά δυναμικά λόγω ΧΑΠ (εικόνα 1). Η περαιτέρω κλινική εξέταση δεν αποκάλυψε παθολογικά ευρήματα εκτός από περιορισμό στην κίνηση του αριστερού ώμου και παρουσία πηοειδούς θώρακα με μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος λόγω ΧΑΠ. Οι εργαστηριακές εξετάσεις παρουσίαζαν υψηλούς δείκτες φλεγμονής WBC:11.350/μL (ουδετερόφιλα 51%, λεμφοκύτταρα 30% μονοκύτταρα 18%) ταχύτητα καθίζησης ερυθρών 66, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη: 93 mg/L).

Λόγω των ευρημάτων από τον αριστερό ώμο, διενεργήθηκε αξονική τομογραφία που ανέδειξε εστίες διάβρωσης του περιστέου και του φλοιού στο ανώτερο τμήμα της κεφαλής του βραχιωνίου. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργική διερεύνηση λόγω υποψίας οστεομυελίτιδας και στάλθηκαν τεμάχια οστού από την κεφαλή του βραχιωνίου για κυτταρολογική εξέταση και για καλλιέργεια. Η καλλιέργεια βρέθηκε θετική για χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ευαίσθητο στη μεθικιλίνη (Methicillin-Susceptible *Staphylococcus Aureus* - MSSA) και το αντιβιογράμμα έδειξε ευαισθησία στη ριφαμπικίνη και στην οξακιλλίνη.

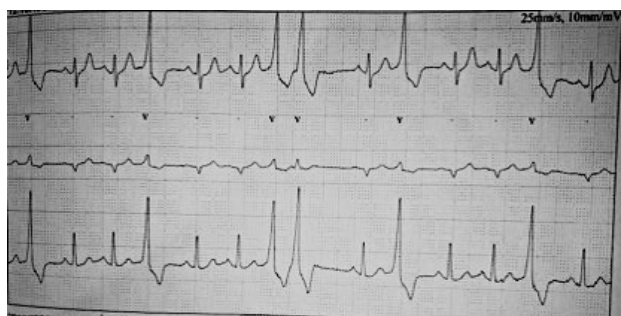
Ο ασθενής τέθηκε σε ριφαμπικίνη σε δοσολογία 900 mg ημερησίως σε δύο δόσεις. Μία δόση των 600mg το πρωί και μία των 300 mg το βράδυ. Κατά την πέμπτη ημέρα, ο ασθενής παραπονέθηκε για αίσθημα παλμών και τόσο στο ΗΚΓ 12 απαγωγών (εικόνα 2), όσο και σε συνεχή παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού (εικόνα 3) καταγράφηκαν πολλαπλές έκτακτες κοιλιακές συστολές και παρουσία έκτακτων συστολών σε ζεύγη (εικόνα



Εικόνα 1. Ηλεκτροκαρδιογράφημα κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο το οποίο απεικονίζει φλεβοκομβικό ρυθμό.



Εικόνα 2. Ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών πέντε ημέρες μετά τη συγχορήγηση ριφαμπικίνης.



Εικόνα 3. Καταγραφή του καρδιακού ρυθμού μετά τη συγχορήγηση ριφαμπικίνης. Καταγράφονται οι έκτακτες κοιλιακές συστολές που εμφανίζονται και σε ζεύγη.

3). Η ριφαμπικίνη διακόπηκε και αντικαταστάθηκε με οξακιλίνη 1 g τέσσερις φορές την ημέρα ενδοφλεβίως. Ο καρδιακός ρυθμός του ασθενούς αποκαταστάθηκε σε φλεβοκομβικό ρυθμό χωρίς έκτακτες κοιλιακές συστολές λίγες μέρες μετά τη διακοπή της ριφαμπικίνης.

Ηθικά και Δεοντολογικά Θέματα

Λήφθηκε γραπτή συγκατάθεση από τον ασθενή για τη δημοσίευση της παρούσας μελέτης περίπτωσης και των εικόνων.

Συζήτηση

Περιγράφηκε η περίπτωση ασθενούς με ιστορικό καρδιακών αρρυθμιών που ενώ ήταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό, παρουσίασε πολλαπλές έκτακτες κοιλιακές συστολές λίγες ημέρες μετά τη χορήγηση ριφαμπικίνης, ενώ συγχρόνως λάμβανε ατενολόλη.

Μέχρι σήμερα, διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχουν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις διαφόρων φαρμάκων όταν συγχορηγούνται με τη ριφαμπικί-

νη.^{2,10-12} Η ριφαμπικίνη αποτελεί έναν ισχυρό επαγωγέα συγκεκριμένων ενζύμων του κυτοχρώματος P-450. Το P-450 είναι μια οικογένεια ισοενζύμων και είναι πολύ σημαντικό για τον μεταβολισμό πολλών φαρμάκων.⁵ Η συγχορήγηση ριφαμπικίνης με φάρμακα που μεταβολίζονται από ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 μπορεί να προκαλέσει μείωση της συγκέντρωσης των συγκεκριμένων φαρμάκων με αποτέλεσμα να ελαττωθεί η δράση τους. Εκτός από τους β-αναστολείς, πολλά άλλα φάρμακα μεταβολίζονται από ένζυμα του κυτοχρώματος P-450, όπως είναι τα αντιεπιληπτικά, τα αντιαρρυθμικά, τα αντιψυχωτικά, τα αντιπηκτικά, τα αντιρετροϊκά, οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου κ.ά. Προκειμένου να επιτευχθούν τα βέλτιστα θεραπευτικά επίπεδα, η δοσολογία των διαφόρων φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με τη ριφαμπικίνη, είναι πιθανό να χρειαστεί τροποποίηση.⁹

Η αλληλεπίδραση της ριφαμπικίνης με άλλους β-αναστολείς που μεταβολίζονται από ένζυμα του κυτοχρώματος P-450, έχει παρατηρηθεί σε λίγες φαρμακοκινητικές μελέτες στο παρελθόν. Συγκεκριμένα, οι Bennet et al (1982) πραγματοποίησαν μια ελεγχόμενη μελέτη με 12 υγιείς εθελοντές που έλαβαν ριφαμπικίνη και μετροπρολόλη ταυτόχρονα για 15 ημέρες και η βιοθεσιμότητα της μετροπρολόλης βρέθηκε μειωμένη κατά 33%.¹³ Σε μια άλλη μελέτη, με έξι υγιείς εθελοντές, συγχορηγήθηκε ριφαμπικίνη 600 mg/ημέρα για τρεις εβδομάδες λαμβάνοντας ταυτόχρονα προπρανολόλη. Η συγκέντρωση της προπρανολόλης στο πλάσμα και σε αυτή τη μελέτη βρέθηκε μειωμένη.¹⁴

Ωστόσο, η επίδραση της ριφαμπικίνης στη φαρμακοκινητική της ατενολόλης έχει μελετηθεί μόνο σε έναν μικρό αριθμό υγιών εθελοντών. Εννέα άτομα έλαβαν ριφαμπικίνη 600mg ημερησίως και ατενολόλη 100 mg ημερησίως και ακολούθως μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις της ατενολόλης στο πλάσμα και η απέκκρισή της από τα ούρα έως και 33 ώρες μετά τη χορήγηση. Παρατηρήθηκε μείωση της ατενολόλης στο 81% στο πλάσμα και αύξηση της νεφρικής κάθαρσης στο 109% σε σχέση με τις τιμές που παρατηρήθηκαν σε αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η καρδιακή συχνότητα και η διαστολική αρτηριακή πίεση παρουσίασαν ελαφρά αύξηση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Παρόλο που η μείωση της συγκέντρωσης της ατενολόλης στο πλάσμα δεν ήταν ιδιαίτερα υψηλή, σε έναν ασθενή παρατηρήθηκε μείωση της συγκέντρωσης της ατενολόλης στο πλάσμα έως και 64%, γεγονός που δεν μπορεί να απορρίψει ότι η ριφαμπικίνη μπορεί να μειώσει σημαντικά τα επίπεδα της ατενολόλης σε ορισμένους ευαίσθητους ασθενείς.⁷

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης της ατενολόλης με τη ριφαμπικίνη μπορεί να

εξηγηθεί εν μέρει με την επαγωγή της P-gp στο έντερο προκαλώντας μείωση της απορρόφησης της ατενολόλης.^{9,15} Επιπρόσθετα, η ριφαμπικίνη μπορεί να ενισχύει τη χολική και νεφρική απέκκριση. Παρόλ' αυτά, δεν μπορεί να αποκλειστεί η συμβολή κάποιου άλλου μεταφορέα που ενδεχομένως μεταβάλλει τη συγκέντρωση του φαρμάκου.⁷

Παρόμοια περίπτωση με την παρούσα μελέτη, έχει αναφερθεί και στις Φιλιππίνες, όπου άνδρας ηλικίας 66 χρονών με ασυμπτωματική πνευμονική φυματίωση έλαβε αντιφυματική αγωγή συμπεριλαμβανομένης και της ριφαμπικίνης. Είχε επίσης, ιστορικό με στηθάγχη προσπαθείας, καλά ελεγχόμενη με ατενολόλη 50 mg/ημερησίως. Η αντοχή στο περπάτημα μειώθηκε όταν ξεκίνησε τη θεραπεία με ριφαμπικίνη 600 mg/ημερησίως. Η έναρξη της θεραπείας προκάλεσε στηθαγικά ενοχλήματα με τυπικό θωρακικό άλγος κατά τη διάρκεια βάρδιας σε μικρή απόσταση. Ο ασθενής επανήλθε στα συνηθισμένα επίπεδα αντοχής όταν διακόπηκε η ριφαμπικίνη.¹²

Η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας συγκεκριμένων ενζύμων του κυτοχρώματος P-450. Η συγχορήγηση της ριφαμπικίνης με άλλα φάρμακα που επίσης μεταβολίζονται μέσω αυτών των ενζύμων του κυτοχρώματος P-450 μπορεί να επιταχύνει τον μεταβολισμό και να ελαττώσει τη δράση των συγκεκριμένων φαρμάκων. Συνεπώς χρειάζεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση

της ριφαμπικίνης με φάρμακα που μεταβολίζονται στο κυτόχρωμα P-450.

Προκειμένου να επιτευχθούν τα βέλτιστα θεραπευτικά επίπεδα στο αίμα, η δοσολογία των φαρμάκων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα πιθανόν να απαιτεί τροποποίηση, όταν γίνεται έναρξη ή διακοπή της συγχορήγησης ριφαμπικίνης.

Συμπεράσματα

Παρόλο που η ατενολόλη φαίνεται να έχει μικρή αλληλεπίδραση με τη ριφαμπικίνη σε σχέση με άλλους β-αναστολείς όπως η μετοπρολόλη και η καρβεδιλόλη, εντούτοις αναφέρονται στη βιβλιογραφία λίγες περιπτώσεις που ενδεχομένως να έχουν κλινική σημασία. Δεδομένης της παρούσας μελέτης περίπτωσης, αν και τα συμπεράσματά της δεν μπορούν να γενικευθούν, οι ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς (συμπεριλαμβανομένης και της ατενολόλης) σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία απορρύθμισης της αρτηριακής υπέρτασης, των καρδιακών αρρυθμιών ή ακόμα και της στεφανιαίας νόσου (ασθένειες στις οποίες χορηγούνται β-αναστολείς θεραπευτικά). Ως εκ τούτου, οι νοσηλευτές μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην έγκαιρη εντόπιση φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, αφού περνούν πολύ περισσότερο χρόνο με τον ασθενή από ότι ο θεράπων ιατρός, αλλά και να συμβάλουν στην ασφάλεια και τη βελτίωση της παρεχόμενης ποιότητας της φροντίδας.

ABSTRACT

Recurrence of Cardiac Arrhythmias after taking Rifampicin in a Patient who also Co-treat with Atenolol

Andreas Protopapas,¹ Ekaterini Lambrinou²

¹RN, MMedSc, PhD, Research Associate, Department of Nursing, School of Health Sciences, Cyprus University of Technology,

²RN, MSc, PhD, Associate Professor, Department of Nursing, School of Health Sciences, Cyprus University of Technology, Cyprus

Background: Previous studies have discussed various aspects of the metabolism of rifampicin and its effects on the action of other drugs. The interaction of rifampicin with cardiovascular drugs seems to cause significant clinical effects. **Aim:** The purpose of this case report is to show the risk of potentially serious interaction when rifampicin is concomitantly administered with other drugs, and particularly with atenolol. **Case presentation:** A 63-year-old male was diagnosed with staphylococcal infection in the left arm and was initially treated with rifampicin. The patient had history of hypertension and cardiac arrhythmias (premature ventricular contraction -PVC) for which he received ramiril and atenolol. Upon admission to the hospital, the electrocardiogram recorded a sinus rhythm without the presence of PVCs. Five days after receiving rifampicin, the patient showed multiple PVCs that sometimes occurred in pairs. Rifampicin was discontinued and replaced with Oxacillin. PVCs decreased in frequency, a few days after the discontinuation of rifampicin. **Conclusion:** As reports of rifampicin interactions with other

medicines are constantly on the rise, health professionals should be aware of this informing the patients and asking to contact them immediately when this happen. Atenolol and other β -blockers when co-administered with rifampicin, the patient should be monitored closely for signs of deregulation, as action and therapeutic efficacy are reduced.

Key-words: *Rifampicin, drugs interaction, atenolol.*

✉ **Corresponding Author:** Andreas Protopapas, 15 Bragadinou street, 3041 Limassol, Cyprus, Tel: (+357) 25-002030, e-mail: aprotopap@gmail.com

Βιβλιογραφία

- Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK et al. Update on rifampin and rifabutin drug interactions. *Am J Med Sci* 2008, 335:126–136
- Strobach D. Drug interactions with rifampicin: Well known but not considered? *Eur J Hosp Pharm* 2013, 20:368–370
- Helmons PJ, Suijkerbuijk BO, Panday PVN et al. Drug-drug interaction checking assisted by clinical decision support: A return on investment analysis. *J Am Med Informatics Assoc* Epub ahead of print 2015, doi: 10.1093/jamia/ocu010
- Brodde O-E, Kroemer HK. Drug-drug interactions of beta-adrenoceptor blockers. *Arzneimittelforschung* 2003; 53: 814–22
- Lynch T, Price A. The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects. *Am Fam Physician* 2007, 76:391–396
- Niemi M, Backman JT, Fromm MF et al. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: Clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003, 42:819–850
- Lilja JJ, Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of atenolol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* Epub ahead of print 2006, doi: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_379.x
- Zisaki A, Miskovic L, Hatzimanikatis V. Antihypertensive Drugs Metabolism: An Update to Pharmacokinetic Profiles and Computational Approaches. *Curr Pharm Des* 2015, 21:806–822
- Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK et al. Update on rifampin, rifabutin, and rifapentine drug interactions. *Curr Med Res Opin* 2013, 29:1–12
- Agrawal A, Agarwal S, Kaleekal T et al. Rifampicin and anti-hypertensive drugs in chronic kidney disease: Pharmacokinetic interactions and their clinical impact. *Indian J Nephrol* 2016, 26:322–328
- Venkatesan K. Pharmacokinetic Drug Interactions with Rifampicin. *Clinical Pharmacokinetics*. Epub ahead of print 1992, doi: 10.2165/00003088-199222010-00005
- Goldberg SV., Hanson D, Peloquin CA. Rifampicin Treatment of Tuberculosis in a Patient Receiving Atenolol: Less Interaction with Rifabutin than with Rifampin. *Clin Infect Dis* 2003, 37:607–608
- Bennett P, John V, Whitmarsh V. Effect of rifampicin on metoprolol and antipyrine kinetics. *Br J Clin Pharmacol*. Epub ahead of print 1982, doi: 10.1111/j.1365-2125.1982.tb01390.x
- Herman R, Nakamura K, Wilkinson G et al. Induction of propranolol metabolism by rifampicin. *Br J Clin Pharmacol*. Epub ahead of print 1983, doi: 10.1111/j.1365-2125.1983.tb02218.x
- Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J Clin Invest* 1999, 104:147–153
- Lapane KL, Cameron KA, Feinberg JL. Technology for improving medication monitoring in nursing homes. *Adv Patient Saf From Res to Implement*. Epub ahead of print 2005, doi: NBK20619 [bookaccession]
- Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A et al. Drug-drug interaction software in clinical practice: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. Epub ahead of print 2014, doi: 10.1007/s00228-014-1786-7