

NUSPOJAVE LIJEKOVA

Vlahović-Palčevski, Vera; Huić, Mirjana

Source / Izvornik: **Medicina, 2004, 42(40), 181 - 185**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:005049>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of
Medicine - FMRI Repository](#)



NUSPOJAVE LIJEKOVA

ADVERSE DRUG REACTIONS

Vera Vlahović-Palčevski¹, Mirjana Huić²

SAŽETAK

Nuspojava je svaka štetna, neželjena reakcija na lijek koji je primijenjen u ispravnoj indikaciji i u uobičajenoj dozi u terapijsku, profilaktičku ili dijagnostičku svrhu. Sve veći broj djelotvornih lijekova, dostupnost lijekova velikom broju ljudi i starenje sveukupne populacije povećavaju mogućnost nastanka nuspojava. Svaki lijek koji može izazvati terapijski učinak, može izazvati i nuspojavu. Jedan od uvjeta za racionalnu primjenu lijekova jest i poznavanje njihovih nuspojava.

Usprkos tome što spontana, dobrovoljna prijava nuspojava lijekova i medicinskih proizvoda nije optimalna, još uvijek nema niti jednoga boljeg sustava koji bi prije i pouzdanije otkrivao te pojave.

U članku su razjašnjeni osnovni pojmovi koji se upotrebljavaju pri opisu nuspojava, njihova klasifikacija te način na koji se dijagnosticiraju, liječe, prate i prijavljuju.

KLJUČNE RIJEČI: nuspojava, prijava nuspojava

Iako je problem nuspojava vjerojatno star koliko i farmakoterapija, pozornost je na njega usmjerena razmjerno kasno. Tome ima više razloga: odgoj zdravstvenih djelatnika donedavno je upućivao na pogrešno zaključivanje da lijekovi koji se daju za dobrobit bolesnika u načelu ne mogu škoditi, a da su nuspojave mahom posljedica neprimjerenoga terapijskog postupka. Nadalje, utvrđivanje uzročno-posljedične veze između lijeka i nuspojave katkad je vrlo teško (to se uglavnom odnosi na rijetke, bizarne nuspojave), a otkrivanje i proučavanje nuspojava bitno otežava polimorfizam njihove patogeneze.^{1,2}

Ustanova: ¹Jedinica za kliničku farmakologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, ²Zavod za kliničku farmakologiju Interne klinike, Klinički bolnički centar Rebro, Zagreb

Primljeno: 1. 6. 2004.

Prihvaćeno: 15. 6. 2004.

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Vera Vlahović-Palčevski, Jedinica za kliničku farmakologiju, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka; e-mail: vvlahovic@inet.hr

ABSTRACT

Adverse drug reaction (ADR) is a response to a medicine which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in man. Any substance that is capable of producing a therapeutic effect can also produce unwanted or adverse effects. The knowledge about ADRs should lay a basis for a rational drug use. The more drugs there are on the market, and their increasing availability to more and more people, as well as the aging of the population increase the possibility of developing an ADR.

Despite the fact that spontaneous, voluntary reporting of ADRs is far from being ideal, at present there is no better way of detecting them. Here we define the terms used to describe ADRs, explain their classification, and discuss the way they can be diagnosed, managed, monitored and reported.

KEY WORDS: adverse drug reaction (ADR), ADR reporting

Neposredan povod početku sustavnog praćenja nuspojava bila je talidomidska katastrofa s početka šezdesetih godina.

Sve veći broj djelotvornih lijekova, dostupnost lijekova velikom broju ljudi i starenje sveukupne populacije, povećava mogućnost nastanka nuspojava. Svaki lijek koji može izazvati terapijski učinak, može izazvati i nuspojavu. Mogućnost da neki lijek izazove nuspojavu može varirati od vrlo male (kao npr. uz nistatin ili hidroksikobalamin) do vrlo velike (kao npr. imunosupresivna sredstva ili citostatici).³

Objasniti ćemo pojmove koji se koriste pri opisivanju nuspojava, njihovu klasifikaciju te način na koji se dijagnosticiraju, liječe i prate.

DEFINICIJE

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) koja se upotrebljava već više od trideset godina, **nuspojava** (engl. adverse drug reaction) svaka je štetna i neželjena reakcija na lijek koji je primijenjen u isprav-

noj indikaciji i u uobičajenoj dozi bilo u terapijsku, profilaktičku ili dijagnostičku svrhu. To je vrlo široka definicija koja uključuje *sve* neželjene učinke, bez obzira na njihovu ozbiljnost ili mehanizam nastanka. Pojmom *nuspojava* obuhvaćeni su **neželjeno djelovanje** lijeka (engl. adverse effect, side effect) koje je vezano uz farmakološko djelovanje lijeka i nije nužno štetno, i štetna **neželjena reakcija** (engl. adverse drug reaction) ili nuspojava u užem smislu koja nije vezana uz osnovno farmakološko djelovanje lijeka. Pri neželjenom djelovanju lijeka u središtu pozornosti je lijek i njegov farmakološki učinak, a pri neželjenoj reakciji u središtu je pozornosti bolesnik sa svojim individualnim osobitostima.^{3,4} Za razliku od nuspojave, **štetan događaj** (engl. adverse event) neželjeni je događaj za vrijeme liječenja lijekom koji ne mora biti u uzročno-posljedičnoj vezi s uzimanjem lijeka. Razlikovanje tih pojmova osobito je važno u kliničkim pokusima kojima se prate svi događaji bez obzira na uzročno-posljedičnu vezu s uzimanjem ispitivanog lijeka. **Neočekivana nuspojava** (engl. unexpected adverse reaction) svaka je do sada nepoznata (neopisana) nuspojava ili opisana nuspojava koja se javlja povećanom učestalošću ili u težem obliku. **Signal** je informacija o mogućoj uzročnoj povezanosti lijeka i nuspojave, do sada nepoznata ili nedovoljno dokumentirana. Da bi nastao signal, obično je potrebno više od jedne prijave, ovisno o težini nuspojave i kvaliteti informacije.^{5,6} **Ozbiljna nuspojava** je nuspojava koja je izazvala smrt ili ugrožava život, koja je dovela do hospitalizacije ili produljenja hospitalizacije, do bolovanja ili invalidnosti, do oštećenja fetusa. I zloraba i ovisnost spadaju u ozbiljne nuspojave.⁵⁻⁷

KLASIFIKACIJA NUSPOJAVA

Donedavno su nuspojave razvrstavane u dvije temeljne grupe: nuspojave koje ovise o dozi ili nuspojave tipa A, i nuspojave koje ne ovise o dozi ili nuspojave tipa B. Nuspojave tipa A predvidive su i posljedica su pretjeranoga farmakološkog učinka lijeka. Mogu se pojaviti u svakog bolesnika. Radi se o kvantitativno promijenjenom učinku lijeka primijenjenog u uobičajenoj dozi. Nastaje ili kao posljedica previsoke koncentracije lijeka u plazmi (smanjen volum raspodjele, usporen metabolizam, usporena eliminacija) ili zbog prevelike osjetljivosti receptora (veći učinak uz manju dozu). Nuspojave tipa B su nepredvidive, bizarne, neovisne o osnovnome farmakološkom učinku lijeka. Ovisne su o osobinama bolesnika (farmakogenetske osobine, imunološki procesi), pa će se pojaviti samo u nekih bolesnika.^{2,5}

Moderna klasifikacija razlikuje šest vrsta nuspojave, uključujući dvije spomenute. Njihove su osobitosti prikazane u tablici 1.³

DIJAGNOSTICIRANJE NUSPOJAVE I UTVRĐIVANJE UZROČNO-POSLEDIČNE VEZE IZMEĐU LIJEKA I NUSPOJAVE

Dijagnosticiranje nuspojave otežava to što gotovo svaki lijek može izazvati nuspojavu. Različiti lijekovi mogu uzrokovati istu nuspojavu, a samo jedan lijek može izazvati širok spektar različitih nuspojave.

Formulacija lijeka, odnosno aditivi i korigensi isto tako mogu izazvati različitu učestalost, težinu i spektar nuspojave. Stoga je ispravno govoriti o nuspojavama farmaceutskog proizvoda, a ne o nuspojavama aktivne supstancije u tom lijeku.

Pri uzimanju anamneze i pri obradi bolesnika valja obratiti pažnju na lijekove koje bolesnik uzima, a diferencijalno-dijagnostički prihvatiti mogućnost nuspojave lijeka.

Pouzdana ocjena uzročno-posljedične veze između lijeka i nuspojave čini najviše teškoća na tom području. Karch i Lasagna (1975.) predložili su ove stupnjeve povezanosti nuspojave i lijeka:

- *sigurna* – vremenski slijed nakon uzimanja lijeka logičan, odgovara onome što se zna o lijeku, nestaje nakon prestanka primjene lijeka, a nastaje nakon ponovne primjene (pozitivan “rechallenge”)
- *vjerojatna* – osnovna je razlika prema prethodnoj u tome što se ne zahtijeva rechallenge
- *moguća* – može biti posljedica bolesti ili druge terapije, informacija o prekidu primjene lijeka može nedostajati ili biti nejasna
- *uvjetna* – ne odgovara podacima o lijeku, ne može se objasniti bolešću, potrebni su dodatni podaci
- *sumnjiva* – ne odgovara niti jednom od navedenih kriterija, podaci nedostadni ili kontradiktorni.⁶

LIJEČENJE NUSPOJAVA

Teške, ozbiljne nuspojave zahtijevaju prekid terapije (većina tipa B, npr. anafilaktički šok). Ostale zahtijevaju procjenu rizika nuspojave/bolesti i koristi primijenjenog lijeka. U pravilu, što je prognoza bolesti koju liječimo lošija, spremniji smo prihvatiti nuspojave, čak i one teže.

Ako bolesnik uzima više lijekova istodobno, teško ćemo odrediti koji je lijek izazvao nuspojavu. Zbog toga valja ukinuti lijekove koji nisu nužni, i to jedan po jedan, a istodobno pratiti bolesnika, odnosno daljnju sudbinu nuspojave.

Većina će se nuspojava tipa A moći liječiti smanjenjem doze. Ako se nuspojava nije povukla smanjenjem

Tablica 1. Klasifikacija i obilježja nuspojava

Table 1 Classification and characteristics of adverse drug reaction (ADR)

Nuspojava	Kratica od engl. (mnemotehnički)	Svojstva	Primjeri	Liječenje
<i>A</i> Ovisne o dozi	Augmented	– česte – vezane uz osnovni farmakološki učinak lijeka – predvidive – nizak mortalitet	– antikolinergički učinak tricikličkih antidepressiva	– smanjenje doze – dodatna terapija
<i>B</i> Neovisne o dozi	Bizarre	– rijetke – nisu vezane uz osnovni farmakološki učinak lijeka – nepredvidive – visok mortalitet	– preosjetljivost na penicilin	– prestanak uzimanja lijeka; izbjegavati u budućnosti
<i>C</i> Ovisne o dozi i duljini liječenja	Chronic	– rijetke – u vezi s kumuliranjem doze	– supresija hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi uz liječenje	– smanjenje doze ili prestanak liječenja kortikosteroidima
<i>D</i> Vezane uz vrijeme (odgođene)	Delayed	– rijetke – obično ovise o dozi – javljaju se neko vrijeme nakon prestanka liječenja	– teratogeneza – kancerogeneza	– često neizlječive
<i>E</i> Posljedica ustezanja lijeka	End of use	– rijetka – javljaju se ubrzo nakon prestanka uzimanja lijeka	– sindrom sustezanja opijata – ishemijska miokarda nakon sustezanja β -blokatora)	– ponovno uvođenje lijeka uz postupno smanjenje doze do potpunog prestanka
<i>F</i> Neočekivan neuspjeh liječenja	Failure	– često – ovisne o dozi – često posljedica interakcija	– nedovoljna doza oralnog kontraceptiva uz istodobno uzimanje lijekova koji induciraju jetrene enzime	– povećanje doze – dodatna terapija

doze, a lijek je nuždan, valja razmotriti zamjenski lijek (iz druge skupine).

Ako se smanjenjem doze nuspojava nije povukla, a bolesnik mora dobivati lijek, može se razmotriti simptomatsko liječenje nuspojave (npr. antiemetici pri povraćanju uz citostatsku terapiju).

Nuspojave tipa C mogu se pokušati liječiti smanjenjem doze, a uz to valja procijeniti rizik ukidanja lijeka (kortikosteroidi).

Nuspojave tipa D uglavnom se ne mogu izliječiti (teratogenost, kancerogenost). Pri nuspojavi tipa E (zbog prestanka liječenja) treba ponovno uvesti lijek, a onda postupno smanjivati dozu (opijati, beta-blokatori).

Nuspojave tipa F (neuspjeh liječenja) liječe se prilagodavanjem doze ili ukidanjem drugog lijeka kojim je prvi lijek vjerojatno stupio u interakciju (inhibicija ili indukcija mikrosomalnih enzima).

Pri liječenju nuspojave važno je ne dodavati nove lijekove bolesniku, osim ako nisu nužni. Uvijek treba imati jasan terapijski cilj, redovito revidirati terapiju i ne liječiti bolesnika duže nego što je potrebno.³

KAKO PREVENIRATI NASTANAK NUSPOJAVA?

Lijek/medicinski proizvod treba primijeniti samo ako je stvarno indiciran. Bolesnika treba uvijek pitati o

mogućoj prethodnoj alergijskoj reakciji (alergija i idiosinkrazija važni su uzroci nuspojave) kao i ostalim lijekovima koje uzima (nuspojava može biti rezultat interakcije lijekova) uključujući i lijekove koji se dobivaju bez recepta, kao i biljne pripravke.^{8,9} Važno je poznavanje dobi bolesnika, kao i funkcije jetre i bubrega, a i eventualni genetski čimbenici mogu mijenjati metabolizam lijeka. Potrebno je propisivati istodobno što manje lijekova, a bolesniku dati jasne upute. Kada je to moguće, treba primijeniti dobro poznate lijekove, a ako se upotrebljava novi lijek, treba biti posebno oprezan. Ako su moguće teške nuspojave, svakako na to treba upozoriti bolesnika.^{6,8,9}

PRAĆENJE NUSPOJAVA

Praćenje nuspojave lijekova smatra se jednim od pokazatelja medicinske kulture i edukacije. Jedan od uvjeta za racionalnu primjenu lijekova jest i poznavanje njihovih nuspojave.

Glavni **ciljevi praćenja nuspojave** jesu:

- rano otkrivanje nepoznatih nuspojave i interakcija (zbog čega su neki lijekovi povučeni s tržišta)
- otkrivanje porasta učestalosti već poznatih nuspojave
- otkrivanje rizičnih čimbenika i mehanizama nuspojave
- kvantificiranje rizika nastanka nuspojave
- analiza i protok informacija potrebnih u propisivanju i zakonodavstvu lijekova.

Krajnji je cilj racionalna i sigurna primjena lijekova te procjena rizika i koristi svih lijekova na tržištu. Mnogo je lijekova i medicinskih proizvoda (čak i samo nekoliko mjeseci nakon pojave na tržištu) povučeno s tržišta zbog ozbiljnih nuspojave. Navodimo samo neke od njih: rapakuronij (smrt zbog bronhospazma); alosetron (ishemički kolitis); troglitazon, bromfenak, trovafloksacin, tolkapon (teška hepatalna oštećenja); grepafloksacin, levometadil, astemizol, terfenadin, cisaprid (smrtna kardijalne aritmije); deksfenfluramin (oštećenje srčanih valvula, plućna hipertenzija); cerivastatin (rabdomioliza); određeni tipovi filtera za hemodijalizu (smrt zbog zračne embolije – 5 fluorokarbon)); određeni tipovi bronhoskopa (kontaminacija bakterijama: *P. aeruginosa* i *S.marcescens* uz infekciju bolesnika zbog nemogućnosti adekvatne dezinfekcije zbog greške u proizvodnji).⁶

Učestalost nuspojave teško je mjeriti jer se najčešće ne zna broj bolesnika koji je bio izložen određenom lijeku. U literaturi se mogu naći različiti podaci o učestalosti, uglavnom između 10 i 20%. Ta je različitost uzrokovana različitošću uzoraka bolesnika na kojima se

fenomen nuspojave istražuje: bolnički, izvanbolnički, zdravi, bolesni, popratne bolesti, istodobna primjena više lijekova itd. Podaci o hospitalizaciji zbog nuspojave nešto su konzistentniji (2,5–8,4%). Navodi se podatak da u općoj praksi više od 40% bolesnika na medikamentnoj terapiji doživi neku od nuspojave. Učestalost smrtnog ishoda zbog nuspojave je 0,01–0,1%.^{6,8-11}

Predisponirajući čimbenici za nastanak nuspojave su metabolički profil bolesnika (npr. brzina acetilacije, nedostatak glukoza 6-fosfat dehidrogenaze), spol (češće u žena), dob (veća učestalost iznad 60. godine života), oštećenje funkcije bubrega ili jetre.⁸⁻¹²

METODE PRIKUPLJANJA PODATAKA O NUSPOJAVAMA

1. Kliničko ispitivanje

Osnovni cilj svakoga kliničkog terapijskog pokusa upravo je otkrivanje nuspojave. Nuspojava je najčešće ona karakteristika koja određuje sudbinu lijeka tijekom njegova ispitivanja (hoće li se ispitivanje nastaviti ili prekinuti).

2. Epidemiološko (postmarketinško)

Najveća je vjerojatnost da će se nuspojava pojaviti onda kada je najmanje pratimo, u razdoblju nakon registracije lijeka kada se lijek nalazi u širokoj uporabi.

3. *Spontano prijavljivanje* dobrovoljno je praćenje nuspojave koje se provodi u organizaciji SZO-a. Od 1966. godine sustavno se prate nuspojave pri SZO-u. U programu sudjeluje 70-ak zemalja svijeta, a među njima i Hrvatska od 1974. godine.

Nedostatak je spontanog prijavljivanja u tome što se prijavljuje tek nepoznati dio nuspojave koje su se stvarno dogodile i ne zna se broj bolesnika izloženih lijeku. Prednost je ovakva praćenja mogućnost ranog otkrivanja nove, nepoznate nuspojave jer prijave nuspojave stižu iz različitih zemalja.

Budući da se tijekom kliničkoga terapijskog pokusa dobivaju rezultati na osnovi premlag uzorka, i uz vremensko ograničenje, pravu provjeru vrijednosti lijeka donosi tek vrijeme nakon registracije kada se lijek nalazi u širokoj primjeni. Tada se mogu otkriti i ona njegova svojstva koja se pojavljuju s dugačkom latencijom jer je vrijeme "pokusa" neograničeno ili one koje imaju rijetku učestalost jer je "uzorak" cijela populacija koja uzima određeni lijek.⁶

PRIJAVA NUSPOJAVA U HRVATSKOJ

Zavod za kliničku farmakologiju Interne klinike KBC-a Rebro Zagreb Referentni je centar za kliničku farmakologiju Ministarstva zdravstva, a obavlja i funkciju Nacionalnog

centra za praćenje nuspojava. Hrvatski Nacionalni centar za nuspojave prima oko 1200 prijava na godinu.

Suradni centar za praćenje nuspojava SZO-a u Uppsali osnovan je 1978., a broj zemalja članica koje sudjeluju u programu praćenja nuspojava stalno je u porastu. Njihova međunarodna baza podataka sadrži više od tri milijuna prijava nuspojava! Sudjelovanjem u organiziranom praćenju nuspojava SZO-a, naš Centar ima mogućnost kontinuiranog i brzog kontakta s Centrom za praćenje nuspojava SZO-a u Uppsali. Taj centar redovito upozorava na nove značajnije nuspojave koje su zamijećene tijekom obrade pristiglih podataka iz zemalja sudionica u programu. Putem *vigimed sustava* (koji povezuje sve nacionalne centre s onim u Uppsali), Hrvatski centar prima od drugih nacionalnih centara brojne upite o lijekovima.

Unatoč tome što spontana, dobrovoljna prijava nuspojava lijekova i medicinskih proizvoda nije optimalna, još uvijek nema niti jednoga boljeg sustava koji bi ih prije i pouzdanije otkrivao.

Prema Pravilniku o načinu praćenja nuspojava lijeka i medicinskog proizvoda (NN broj 14/99.), zdravstveni djelatnik i proizvođač obvezni su svaku nuspojavu odnosno sumnju na nuspojavu prijaviti našem Nacionalnom centru. Posebno je važno i obvezno prijaviti ozbiljnu nuspojavu ("serious") koja je dovela do smrti, koja je opasna za život, koja je bila razlogom hospitalizacije i njezina produljenja, koja je dovela do trajne ili značajne nesposobnosti, odnosno do oštećenja fetusa. Takve nuspojave treba prijaviti ODMAH!

Koristan poticaj za prijavu nuspojava u Hrvatskoj jest i odluka Hrvatske liječničke komore (HLK) da se svaka prijava boduje kao aktivnost kontinuirane edukacije (1 prijava=1/2 boda).

Nuspojave lijekova zaokupljaju sve veću pozornost i imaju sve veću važnost u procesu primjene i registracije lijekova, a koliko je važna prijava novih i ozbiljnih nuspojava nakon registracije pokazuje i povlačenje nekoliko novih lijekova s tržišta.

Ističe se i da je potrebno paziti te prijaviti svaku sumnju na nuspojave medicinskih proizvoda, na što su nas sve upozorili tragični događaji s bolesnicima na hemodijalizi.

ŠTO PRIJAVITI?

Treba prijaviti sve nuspojave, osobito novijih lijekova/medicinskih proizvoda. Za prijavu je **dovoljna samo sumnja** da je opažena pojava nuspojava tih lijekova. Posebno je važno i obvezno prijaviti ozbiljnu nuspojavu. Podaci o identitetu prijavitelja i bolesnika su tajni, kao i baza podataka o nuspojavama Nacionalnog centra. Povratna informacija prijavitelju nuspojave sadrži

podatke o istoj nuspojavi kojom raspolaže Suradni centar SZO-a, podatke skupljene u Republici Hrvatskoj i podatke iz literature o lijekovima/medicinskim proizvodima koji su nuspojavu izazvali. Povećanjem broja lijekova, raste učestalost i raznolikost nuspojava. Neprepoznavanje nuspojava kao uzroka bolesnikova stanja i nastavak terapije uzročnim lijekom može dovesti do porasta smrtnosti.

Cilj je svakog posjeta bolesnika liječniku liječenje (i izlječenje) bolesnika, ali ne mora nužno završiti propisivanjem lijeka.

Lijek se mora propisati u skladu s principima racionalne farmakoterapije.

Svaki lijek, bez obzira na djelotvornost i duljinu uporabe, može izazvati nuspojavu!

LITERATURA

1. WHO. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. WHO 2002
2. Vrhovac B i sur., Kliničko ispitivanje lijekova. školska knjiga, Zagreb 1984
3. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. Lancet 2000; 356:1255-59
4. WHO. International monitoring of adverse reactions to drugs. Adverse reaction terminology. WHO Collaborating Centre for International drug monitoring, Uppsala, Sweden, 1992
5. Lawrence DR, Bennett PN. Klinička farmakologija, Jume-na, Zagreb 1982
6. Vrhovac B i sur., Farmakoterapijski priručnik, IV izd. Nuspojave lijekova i medicinskih proizvoda, Medicinska naklada Zagreb, 2003 15-17
7. WHO. Safety monitoring of medicinal products. WHO Collaborating Centre for International drug monitoring, Uppsala, Sweden, 2000.
8. Nies AS. Principles of therapeutics. u Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. ur. Hardman J.G., Limbird L.E., Gilman A.G. Mc Graw Hill New York 2001:45
9. Berkowitz B.A., Katzung B.G. Basic and clinical evaluation of new drugs. u Basic and clinical pharmacology. ur. Katzung B.G. Lange medical books/McGraw-Hill New York 2001:64
10. Royer R.J. Side effects of drugs and pharmacovigilance. u Clinical pharmacology ur. Sirtoli CR, Kuhlmann J, Tillement JP, Vrhovac B, Reidenberg MM. McGrawHill London 2000: 65
11. Pirmohamed M i sur. Adverse drug reactions. BMJ 1998;316:1295
12. Huic M, Macolic V, Vrhovac B, Francetic I, Bakran I, Giljanovic S (1994) Adverse drug reactions resulting in hospital admission. Int J Clin Pharmacol Ther 32(12):675-82

