Interakcije estrogenih i gestagenih lijekova s drugim lijekovima

Zorc, Branka; Martinac, Anita; Zovko, Marijana

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1999, 55, 397 - 405**

Journal article, Published version
Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:088324

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Interakcije estrogenih i gestagenih lijekova s drugim lijekovima

BRANKA ZORC, ANITA MARTINAC i MARIJANA ZOVKO

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Uvod

Već sama činjenica da su ženski spolni hormoni (estrogeni i gestageni) endogene tvari odgovorne za reprodukciju, sekundarne spolne karakteristike i libido žene govori o njihovoj važnosti (1). Zbog toga postoje i mnogobrojni lijekovi koji se upotrebljavaju kod nedostatka prirodnih estrogena, različitih poremećaja funkcije ženskih spolnih organa, kao zamjenska terapija u menopauzi, u kontracepciji i terapiji nekih vrsta karcinoma. U terapiji se upotrebljavaju prirodni, polusintetski ili sintetski estrogeni i gestageni hormoni. Od estrogena najviše se koriste estradiol, estriol, etinilestradiol, mestranol i kvinestrol, a od gestagena norgestrel, noretisteron (noretidron), hidroksiprogesteron, medroksiprogesteron, megestrol, medrogeston, linestrenol, desogestrel i alilestrenol (2).

Estrogeni i gestageni ulaze u interakciju s mnogim ljekovitim tvarima. Najčešće su interakcije s antikonvulzivima (fenitoinom, barbituratima, primidonom, karbamazepinom), antibioticima (rifampicinom, grizeofulvinom, penicilinima, tetraciklinima), antidepresivima, antikoagulansima i antidijabeticima (inzulinom i oralnim antidijabeticima).

Najčešći uzrok interakcija polusintetskih estrogenih i gestagenih ljekovitih tvari s etinilnom skupinom (noretisteron, norgestrel i 17-etinilestradiol) s drugim lijekovima je inaktivacija citokroma *P*-450 koji je bitan u metabolizmu mnogih lijekova (3). Inaktivacija se temelji na prijenosu elektrona između etinilne skupine i hema, u prisutnosti kisika. Pri tome se steroidni spojevi vežu na porfirinsku strukturu citokroma u omjeru 1:1. Zbog vezanja na prostetičku skupinu, citokrom se inaktivira. Pri tome etinilni steroidi podliježu oksidativnom proširenju peteročlanog prstena D, s eventualnim gubitkom jednog ugljika iz etinilne skupine, pri čemu nastaje D-homo keton ili alkoholni produkt.

U ovom radu dan je pregled interakcija estrogena i gestagena s drugim ljekovitim ili endogenim tvarima, nikotinom, alkoholom ili hranom.

Interakcije s analgeticima

Mnoge žene koje uzimaju nesteroidne antiinflamatorne lijekove su u postmenopauzi pa istovremeno uzimaju i nadomjesnu hormonsku terapiju. Zbog toga je paralelna primjena lijekova iz tih dviju skupina česta u praksi.

Acetilsalicilna kiselina – uzeta paralelno s oralnim kontraceptivima puno se brže metabolizira pa se učinak smanjuje (4). To nije od velike važnosti ukoliko je acetilsalicilna kiselina primjenjena kao analgetik, a ako je uzeta zbog antiinflamatornog djelovanja ta se interakcija mora uzeti u obzir.

Paracetamol – može se natjecati s estrogenima u procesu stvaranja konjugata sa sulfatima u mukozi crijeva, čime se povećava koncentracija estrogena u krvi (5).

Oksaprozin – poznato je da eliminacija lijekova koji se oksidativno metaboliziraju može biti umanjena zbog povećanja koncentracije estrogena pa se sličan učinak očekivao i kod oksaprozina (isto podliježe mikrosomalnoj oksidaciji). Istraživanja pokazuju da paralelno uzimanje konjugiranih estrogena s oksaprozinom ipak ne utječe na njegovu distribuciju, eliminaciju ni maksimalnu koncentraciju u krvi. Jedina promjena odnosi se na apsorpciju oksaprozina, koja je znatno brža u prisutnosti estrogena. To znači da je vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi kraće (6).

Interakcije s imunosupresivima

Ciklosporin – estrogeni djelomično inhibiraju metabolizam ciklosporina i time povećavaju njegovu koncentraciju u plazmi. Povećava se rizik od hepatotoksičnosti i nefrotoksičnosti. Istodobna upotreba moguća je samo uz veliki oprez i česte provjere koncentracije ciklosporina u krvi te praćenje funkcije jetre i bubrega (7).

Interakcije s antibioticima

Antibiotici mogu umanjiti sigurnost djelovanja oralnih kontraceptiva i povećati učestalost neočekivanih krvarenja (7, 8). Najčešće su interakcije s rifampicinom, ampicilinom i tetraciklinima, a moguće su i s amoksicilinom, oksacilinom, penicilinom V, kloramfenikolom, neomicinom kao i sa sulfonamidima. Da bi se razumjela interakcija hormonskih lijekova s antibioticima potrebno je poznavati farmakokinetiku estrogena i gestagena. Etinilestradiol se, na primjer, jako dobro apsorbira i tijekom prvog prolaza u organizmu u velikom postotku konjugira u sulfate i glukuronide. Ti konjugati se izlučuju putem žuči u crijeva gdje ih bakterije mogu hidrolizirati. Zapravo, poznato je da bakterije crijevne flore mogu hidrolizirati samo glukuronske konjugate, ali nema pouzdanih dokaza da mogu hidrolizirati i sulfatne konjugate. Tako nastali slobodni lijek ponovo se apsorbira. Gestageni hormoni, noretisteron i levonorgestrel također prolaze enterohepatičkom cirkulacijom, ali bivaju ponovo apsorbirani u obliku inaktivnih metabolita. Uslijed upotrebe antibiotika širokog spektra dolazi do uništenja bakterija koje hidroliziraju konjugate što ima za posljedicu ometanje enterohepatičke recirkulacije etinilestradiola i sniženje koncentracije ljekovite tvari u plazmi. Rizik od neželjene trudnoće još je veći ukoliko se antibiotik uzima u osjetljivom dijelu ciklusa. Do interakcije uopće neće doći ako su bakterije razvile rezistenciju prema antibiotiku.

Rifampicin – osim što, kao većina antibiotika, mijenja enterohepatičku cirkulaciju estrogena, rifampicin značajno povećava aktivnost γ-glutamil-

transpeptidaze u plazmi, povisuje razinu mikrosomalnih enzima jetre i globulina koji na sebe vežu spolne hormone (9–12). Sve to značajno smanjuje koncentraciju slobodnih hormona, povećava učestalost neželjenih trudnoća i nepravilnost menstrualnog ciklusa pa treba izbjegavati istodobno uzimanje rifampicina s estrogenim i gestagenim lijekovima. Za rifambutin ne postoje odgovarajući literaturni podaci, ali se zbog njegove strukturne sličnosti s rifampicinom također preporučuje povećan oprez.

Interakcije s antikonvulzivima

Interakcije hormonskih preparata s antikonvulzivima (fenitoin, fenobarbiton, primidon, karbamazepin, okskarbazepin, etosuksimid) pripadaju skupini značajnih interakcija (4, 7, 9, 13). Antiepileptici ubrzavaju eliminaciju estrogena i gestagena iz organizma indukcijom mikrosomalnih enzima jetre i pojačavaju vezanje gestagena na proteine plazme, čime smanjuju koncentraciju slobodnih steroida u krvi. Zbog toga se rizik od neželjene trudnoće povećava i do 25 puta. Za učinkovito djelovanje potrebno je povećati dozu estrogena na 50–80 μg te razmotriti alternativne metode kontracepcije, naročito zbog mogućeg oštećenja ploda antiepilepticima. Jedini antikonvulzivi koji ne interferiraju s oralnim kontraceptivima su valproična kiselina i njeni derivati. S druge strane, oralni kontraceptivi mogu povećati koncentraciju antikonvulziva u krvi, a time i njihovu toksičnost. Pojavljuju se simptomi kao što su nekontrolirani pokreti očiju, teturanje, smanjena razgovjetnost i omamljenost. Moguća je i retencija tekućine u organizmu zbog čega epileptički napadi postaju učestaliji. Osim toga neki antiepileptici, npr. fenobarbiton, smanjuju apsorpciju estrogena i povećavaju polarnost metabolita.

Interakcije s fungicidima

Neki liijekovi koji se upotrebljavaju kod gljivičnih infekcija (npr. griseofulvin) mogu smanjiti djelovanje oralnih kontraceptiva. Međutim, postoje alternativni antimikotici za koje nisu uočene interakcije (4).

Interakcije s vitaminima

Vitamin C – estrogeni povećavaju razgradnju askorbinske kiseline i smanjuju njenu koncentraciju u tkivima, vjerojatno stimulacijom otpuštanja ceruloplazmina (enzimi jetre koji oksidiraju askorbat). Kako se vitamin C slabo pohranjuje u organizmu vrlo brzo dođe do njegovog nedostatka (14). Moguće je da upravo sniženje koncentracije vitamina C uzrokuje neke od nuspojava kod uzimanja oralnih kontraceptiva.

Vitamin C može povisiti koncentraciju estrogena u krvi ukoliko se uzima u količini većoj od jednog grama pa su i nuspojave uzrokovane estrogenim preparatima jače izražene (15, 16). Pretpostavlja se da je mehanizam interakcije sljedeći: i etinilestradiol i vitamin C se apsorbiraju u mukozi crijeva i prevode u sulfate pa je moguća kompetitivna inhibicija esterifikacije etinilestradiola. Zbog toga se bioraspoloživost etinilestradiola povećava iznad uobičajnih 40%. Prestanak uzimanja vitamina C nakon kontinuiranog uzi-

manja za vrijeme hormonske terapije može uzrokovati iznenadna krvarenja. Uzrok tome je naglo sniženje razine estrogena. Nije dokazano da ta interakcija ima utjecaj na sigurnost oralne kontracepcije. Utjecaj askorbinske kiseline na nivo estrogena u krvi mogao bi dovesti u upotrebu estrogene preparate s još nižim dozama hormona (16). Međutim, paralelno uzimanje velike količine askorbinske kiseline i estrogenih preparata dovodi do značajnog povećanja koncentracije HDL-lipoproteina, fibrinogena, faktora zgrušavanja VII i VIII, globulina i ceruloplazmina, čime se povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti.

Vitamini B_6, E i folna kiselina – estrogeni mogu dovesti do smanjenja razine vitamina B_6, E i folne kiseline pa žene koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive ili estrogene lijekove u postmenopauzi trebaju u organizam unositi veće količine tih vitamina (4).

Interakcije sa psihofarmacima

Triciklički antidepresivi – estrogeni inhibiraju metabolizam tricikličkih antidepresiva što uzrokuje njihovu povećanu bioraspoloživost i akumulaciju u mozgu i drugim tkivima (7, 9). Povećavaju se nepoželjna nuzdjelovanja antidepresiva: letargija, mučnina, glavobolje, tremor i sniženje krvnog tlaka. Ukoliko se nuspojave uoče, potrebno je prekinuti terapiju estrogenima ili smanjiti njihovu dozu. Moguće je i smanjenje doze antidepresiva. Najvažnije su interakcije s imipraminom koje mogu ozbiljno narušiti zdravstveno stanje pacijentica (17, 18). Imipramin se demetilira u jetri i drugim tkivima do demetilimipramina (DMP) i desdimetilimipramina. Biotransformacija se nastavlja hidroksilacijom i stvaranjem glukuronida. Steroidni kontraceptivi inhibiraju enzime koji sudjeluju u tim metaboličkim promjenama, što je razlog nakupljanja DMP-a i imipramina u mozgu. Vrlo je vjerojatno da do slične interakcije dolazi i s maprotilinom, iako takav slučaj još nije dokumentiran.

Anksiolitici – oralni kontraceptivi povećavaju koncentraciju benzodiazepinskih anksiolitika u krvi (7).

Antipsihotici i sedativi – umanjuju djelovanje oralnih kontraceptiva.

Interakcije s antiastmaticima

Teofilin – oralni kontraceptivi, a vjerovatno i postmenopauzalni hormonski lijekovi, povećavaju koncentraciju teofilina u plazmi što može imati za posljedicu mučninu, dijareju, bol u trbuhu, glavobolju, nesanicu, nemir i razdražljivost (4). Bez upozoravajućih znakova mogu se pojaviti i ozbiljni simptomi trovanja kao što su konvulzije, promjene u ritmu rada srca pa čak i smrt.

Interakcije s antikoagulansima

Estrogeni utječu na koagulaciju krvi i povećavaju rizik od tromboembolijskih bolesti te smanjuju učinkovitost antikoagulansa jer povećavaju koncentraciju faktora VII i X, smanjuju koncentraciju antitrombina III, povećavaj

koncentraciju zasićenih masnih kiselina i lokalno utječu na endotel krvnih žila (4, 9, 19–21). Moguć je i suprotni učinak – povećanje djelovanja antikoagulativnih lijekova zbog produljenja protrombinskog vremena i inhibicije enzima koji sudjeluju u metabolizmu antikoagulansa. Prihvaćeno je mišljenje da hormonski preparati niskih doza nemaju značajan utjecaj na koagulaciju krvi.

Interakcije s antidijabeticima

Inzulin – kod istovremene primjene s oralnim kontraceptivima potrebno je prilagoditi dozu inzulina jer estrogeni mogu povisiti koncentraciju glukoze u krvi.

Oralni antidijabetici – potreban je oprez i prilagodba doze antidijabetika (gliburid, klorpropamid, glipizid, tolbutamid, tolazamid) kao i kod terapije inzulinom jer estrogeni mogu povisiti koncentraciju glukoze u krvi (7).

Interakcije s antihipertenzivima

β-Blokatori – oralni kontraceptivi mogu povisiti koncentraciju metoprolola i propranolola u krvi, a time i njihov učinak (4). U većini slučajeva te interakcije su beznačajne, iako postoji mogućnost povećanja učinka β-blokatora. Ukoliko se uoče neželjeni učinci (nizak krvni tlak, vrtoglavica, problemi s disanjem, slabiji rad srca) treba korigirati dozu antihipertenziva. Međutim, djelovanje antihipertenziva može se i poništiti zbog mineralokortikoidnog učinka estrogena.

Interakcije s antiulkusnim lijekovima

Cimetidin – cimetidin može uzrokovati ginekomastiju i seksualnu disfunkciju blokiranjem androgenih receptora i smanjivanjem sinteze testosterona. Interakcija cimetidina s estradiolom rezultat je inhibicije citokroma *P*-450 vezanjem imidazolskog prstena cimetidina na hem. Zbog toga je smanjena 2-hidroksilacija estradiola, dok se 16α-hidroksilacija zbiva nesmetano. Smanjuje se i urinarna ekskrecija 2-hidroksiestrona, povećava koncentracija estrogena u plazmi, izlučivanje putem žuči i njihova enterohepatička cirkulacija.

Ranitidin – ne utječe na 2-hidroksilaciju estradiola jer u strukturi ima furanski umjesto imidazolskog prstena.

Interakcije s kortikosteroidima

Estrogeni mogu dovesti do povećanja poželjnih, ali i toksičnih učinaka kortikosteroida. Do te pojave dolazi zbog inaktivacije citokroma *P*-450, što dovodi do smanjenja stvaranja 6β-hidroksi metabolita kortikosteroida. Kod žena koje istovremeno uzimaju obje vrste lijekova potrebno je prilagoditi doziranje kortikosteroida (9). Do sličnih interakcija dolazi i pri upotrebi kortikotropina koji stimulira izlučivanje endogenih kortikosteroida (7).

Interakcije s miorelaksansima

Sukcinilkolin – djelovanje sukcinilkolina se može produljiti ukoliko se koristi istovremeno s estrogenima. Naime, zbog smanjene koncentracije serumske kolinesteraze usporava se metabolizam sukcinilkolina. Ta interakcija je značajna ukoliko se operativni zahvat uz primjenu sukcinilkolina provodi za vrijeme trudnoće (9).

Dantrolen – istodobnom upotrebom estrogena s dantrolenom povećava se rizik oštećenja jetre. Rizik je veći kod dugotrajne upotrebe, a naročito je izražen kod žena iznad 35 godina starosti te kod osoba koje već imaju oštećenu jetru (7).

Interakcije s citostaticima

Aminoglutetimid – može smanjiti serumske koncentracije medroksiprogesterona, a time i njegovu aktivnost. Mehanizam te interakcije nije poznat, a pretpostavlja se da je posljedica smanjene apsorpcije medroksiprogesterona iz gastrointestinalnog trakta (7, 9).

Interakcije s agonistima dopamina

Bromokriptin – estrogeni mogu uzrokovati amenoreju i/ili galaktoreju zbog interferencije s bromokriptinom. Istovremena upotreba se ne preporuča (7).

Interakcije s kofeinom

Oralni kontraceptivi produljuju vrijeme polueliminacije kofeina (4, 22). Kako je spomenuta eliminacija specifični pokazatelj aktivnosti citokroma *P*-448 može se zaključiti da hormonski preparati smanjuju aktivnost navedenog enzima. Ispitivanja su dokazala da uzimanje oralnih kontraceptiva ne mijenja maksimalnu koncentraciju kofeina u plazmi, nego produljuje vrijeme potrebno za njeno postizanje.

Utjecaj pušenja na hormonske preparate

Pušenje za vrijeme upotrebe oralnih kontraceptivnih preparata povećava rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih nuspojava (tromboflebitis i plućna embolija) i moždanog udara (23). Rizik se povećava s količinom konzumiranih cigareta te s godinama starosti. Posebnom su riziku izložene žene starije od 35 godina. Osim toga pušenje ubrzava metabolizam estrogena i tako smanjuje njihov učinak (7). Osteoporoza se brže razvija kod žena – pušača (pogotovo ako su i mršave).

Interakcije s alkoholom

Alkohol značajno utječe na koncentraciju estrogena u plazmi. Tako npr. jedna čaša vina može dvostruko povećati koncentraciju estrogena kod žena na hormonskoj zamjenskoj terapiji u postmenopauzi, a tri čaše trostruko. Smatra se da hormonska zamjenska terapija i konzumacija alkohola djeluju aditivno te da povećaju rizik od nastanka tumora dojke (4).

Interakcije s hranom

Mineralna ulja – mogu interferirati s apsorpcijom oralnih kontraceptiva i na taj način umanjiti njihovu pouzdanost (7).

Kalcij – estrogeni povećavaju apsorpciju kalcija. Ta pojava može biti iskorištena i u terapijske svrhe, npr. kod imobiliziranih pacijenata ili pacijentica s karcinomom dojke i metastazama u kostima (7).

Ginseng – nije poželjno koristiti zajedno s estrogenima zbog mogućeg aditivnog učinka.

Sok od grejpa – može povećati koncentraciju estrogena u serumu čak za 30%. Pretpostavlja se da je ta interakcija posljedica inhibicije citokroma *P*-450 3A4 (9).

Interakcije navedene u ovom radu sumirane su u Tablici 1. Sigurno nisu spomenute sve moguće interakcije jer područje nije do kraja istraženo.

Tablica 1.
Interakcije estrogena i gestagena s drugim ljekovitimn tvarima, nikotinom, alkoholom ili hranom

Ljekovita tvar, nikotin, alkohol ili hrana	Interakcija
acetilsalicilna kiselina vitamini C, E, B_6 i folna kiselina antikoagulansi	smanjenje djelovanja ljekovite tvari
ciklosporin antidepresivi antibiotici teofilin β-blokatori kortikosteroidi, kortikotropin sukcinilkolin kalcij	povećanje djelovanja ljekovite tvari
grizeofulvin antibiotici širokog spektra aminoglutetimid nikotin mineralna ulja	smanjenje djelovanja hormona
paracetamol vitamin C (veće doze) cimetidin dantrolen alkohol sok od grejpa	povećanje djelovanja hormona
tamoksifen ginseng	aditivni učinak
oksaprozin	brža apsorpcija oksaprozina
inzulin i oralni antidijabetici	potrebna veća doza inzulina ili oralnog antidijabetika zbog povećanja koncentracije glukoze u krvi
bromokriptin	moguća amenoreja i/ili galaktoreja
kofein	dulje vrijeme polueliminacije kofeina, sporije djelovanje

Interaction of estrogens and progestins with other drugs

by B. Zorc, A. Martinac and M. Zovko

S u m m a r y – Estrogens and progestins are given for replacement therapy indeficiency states, for menopausal and postmenopausal disorders, for contraception, for the treatment of malignant neoplasm, either alone or combined. Hormonal drugs can interact with a number of other medications, but not all interactions are clinically significant. One of the most important interactions is the interaction with anticonvulsants. Barbiturates, carbamazepine and hydantoins accelerate the biotransformation of both estrogens and progestins through enzyme induction and lower sex hormones blood level. Reduced contraceptive effectiveness and increased incidence of breakthrough bleeding and menstrual irregularities have been associated with concomitant use of birth control pills and rifampicin. A similar association, though less marked, has been suggested with other antibiotics (ampicillin and other penicillin-type antibiotics, tetracyclines, griseofulvin). The theory is that these broad-spectrum antibiotics kill bacteria in the digestive tract that play an important role in maintaining adequate blood levels of contraceptive hormones. Estrogens and progestins have been reported to increase blood levels of antidepressants, benzodiazepines, antiasthmatic drugs and cyclosporine. Interactions with imipramine and theophylline can be very dangerous. They can also increase blood levels of β-adrenoceptor blockers (metoprolol and propranolol) and raise blood sugar so the dose of the diabetes drugs may need adjustment. Concurrent use of dantrolene with estrogens may increase the risk of hepatotoxicity. Women using oral contraceptives may need more vitamins (vitamin C, B_6, E and folic acid). On the other hand vitamin C can boost estrogen levels. Grapefruit juice can increase circulating levels of oral estrogens by about one-third and alcohol even more. Cigarette smoking increases the risk of serious cardiovascular side effects from oral contraceptive use. And the last, but not the least, estrogens may increase calcium absorption. This can be used to therapeutic advantage.

Literatura – References

1. A. C. *Guyton,* Fiziologija čovjeka i mehanizmi bolesti, Medicinska naklada, Zagreb, 1995.
2. E. *Mutschler,* H. *Derendorf,* Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1995.
3. P. R. *Ortiz de Montellano,* K. L. *Kunze,* G. S. *Yost,* B. A. *Mico,* Proc. Natl. Acad. Sci. USA **76** (1979) 746.
4. J. *Graedon,* T. *Graedon,* Deadly Drug Interactions, St. Martins Griffin, New York, 1997.
5. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Royal Pharmaceutical Society, London, 1996.
6. J. M. *Scavone,* H. R. *Ochs,* D. J. *Greenblatt,* R. *Matlis,* Eur. J. Clin. Pharmacol. **35** (1988) 105.
7. *United States Pharmacopeia,* 16th edition, Vol. I, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, 1996.
8. Drug Interaction with Oral Contraceptive Steroids, Br. Med. J. **2** (1980) 93.
9. Drug Interaction Facts, Ed. D. S *Tatro,* A Walters Kluwer Company, St. Louis, Missouri, 1998.
10. L. *Nocke-Finck,* JAMA **226** (1973) 378.
11. J. L. *Skolnick,* B. S. *Stoler,* D. B. *Katz,* W. H. *Anderson,* JAMA **236** (12) (1976) 1382.
12. D. J. *Back,* A. M. *Breckenridge,* F. *Crawford,* M. *MacIver,* M. L'E. *Orme,* B. K. *Park,* P. H. *Rowe,* E. *Smith,* Europ. J. Clin. Pharmacol. **15** (1979) 193.
13. R. M. *Welch,* W. *Levin,* A. H. *Conney,* J. Pharm. Exp. Ther. **160** (1) (1968) 171.
14. M. *Briggs,* M. *Briggs,* Nature **238** (1972) 277.
15. J.C. *Morris,* L. *Beeley,* N. *Ballantine,* Br. Med. J. **283** (1981) 203.

16. M. H. *Briggs*, Br. Med. J. **283** (1981) 1547.
17. R. C. *Khurana*, JAMA **222** (1972) 702.
18. S. M. *Somani*, R. C. *Khurana*, JAMA **223** (1973) 560.
19. E. de *Teresa*, A. *Vera*, J. *Ortigosa*, L. A. *Pulpon*, A. P. *Arus*, M. de *Artaza*, B. Med. J. **2** (1979) 1260.
20. J. *Coope*, J. M. *Thomson*, L. *Poller*, Br. Med. J. **4** (1975)139–143.
21. L. *Poller*, J. M. *Thomson*, J. *Coope*, Br. Med. J. **1** (1977) 935.
22. D. R. *Aberneth* and E. L. *Todd*, Eur. J. Clin. Pharmacol. **28** (1985) 425.
23. N. S. *Weiss*, New Eng. J. Med. **304** (1981) 787.

(Primljeno 4. 05. 1999.)