

Nežiaduce účinky a interakcie antibakteriálnych liečiv

M. Wawruch, L. Božeková, S. Krčméry

Súhrn

Hoci antibiotiká sú považované za relatívne dobre tolerované liečivá, viaceré z nich môžu spôsobiť vážne poškodenie ľudského organizmu. Cieľom predkladaného článku bolo zhrnúť možné prejavy toxicity antibiotík. Relatívne najmenej rizikové sú β -laktámové antibiotiká. Mnohé nežiaduce účinky, predovšetkým dávково závislé, sú preventabilné pri zohľadnení rizikových faktorov pacienta, akými sú vek, funkčná kapacita eliminačných orgánov (obličky, pečeň), pridružené ochorenia, súčasne užívané lieky. Autori poukazujú na klinicky významné liekové interakcie antibiotík, ktorých riziko je treba zohľadniť najmä u polymorbídnych pacientov s polyfarmáciou. Na príklade analýzy konkrétneho súboru 303 starších hospitalizovaných pacientov autori demonštrujú výskyt nežiaducich účinkov antibiotík v podmienkach klinickej praxe

Kľúčové slová

antibiotiká – toxicita – rizikové faktory pacientov – prevencia

Summary

Adverse effects and interactions of antibacterial agents. Although antibiotics are considered a relatively well-tolerated class of drugs, some of them may cause serious damage to the human body. The purpose of the article is to summarise the potential manifestations of antibiotic toxicity. Beta-lactam antibiotics are the relatively least dangerous group. Many of adverse effects, especially the dose-dependent ones, are preventable if the risk factors are taken into consideration, such as the patient's age, the eliminating organ (kidney, liver) functional capacity, associated diseases and concomitant administration of other drugs. The authors also point out clinically important drug interactions of antibiotics, the risk of which should be considered especially in polymorbid patients using multiple medications. Using an example of a specific group of 303 elderly hospitalised patients, the authors demonstrate the frequency of adverse drug reactions in the conditions of clinical practice

Keywords

antibiotics – toxicity – risk factors of patients – prevention

ÚVOD

Predpokladom bezpečnosti antibiotika je selektívne pôsobenie na mikroorganizmus bez ovplyvnenia makroorganizmu. Antibiotiká účinkujú na štruktúry alebo enzýmové procesy bakteriálnej prokaryotickej bunky, ktoré nemá ľudská eukaryotická bunka. Hoci sú považované za relatívne bezpečné lieky, frekvenciou výskytu nežiaducich účinkov patria k často evidovaným liekom, jednak pre vysokú preskripciu, a taktiež pre neracionálne používanie [1].

Antibiotiká môžu navodiť nežiaduce účinky (NÚ) tak A, ako aj B-typu. NÚ A-typu (augmented) sú dávково závislé nežiaduce účinky. Vyplyývajú z farmakodynamického účinku lieku. Sú predvídateľné a preventabilné. Frekvencia ich výskytu je častá (viac ako 1 %). Intenzita

a počet NÚ narastá úmerne s dávkou lieku. Ich incidenciu môže znížiť monitorovanie pacienta, zohľadnenie jeho farmakokinetických odchýlok a individualizácia dávkovania.

NÚ B-typu (bizard) sú účinky nezávislé od dávky. Sú označované ako idiosynkratické reakcie, čo poukazuje na nepoznaný presný mechanizmus ich vzniku. Nesúvisia s farmakodynamickým účinkom, sú podmienené jednak imunitnými reakciami organizmu na príslušný liek, alebo genetickými odchýlkami metabolizmu lieku, pri ktorých vzniká toxický metabolit. Vyplyývajú z odlišnej reakcie pacienta, preto sa nazývajú aj „pacientove reakcie“. Vznikajú nečakane, sú ťažko predvídateľné. Majú často závažný priebeh a nezriedka končia smrťou [2].

Prehľad NÚ podľa charakteru postihnutia jednotlivých systémov je uvedený v tab. 1.

HYPERSENZITÍVNE REAKCIE

Príčinou antibiotikami indukovaných anafylaktických a kožných reakcií sú najčastejšie β -laktámové antibiotiká a sulfónamidy, zriedkavo makrolidové antibiotiká a aminoglykozidy. Frekvencia výskytu alergických reakcií po penicilínoch sa pohybuje v rozmedzí 5 – 10 %, po cefalosporínoch 3 – 5 % [3]. Výskyt skríženej alergie medzi penicilínmi a cefalosporínmi sa odhaduje na 5 – 10 % [4]. Kožné reakcie majú klinický obraz makulopapulózneho exantému, urtikárie, erythema multiforme, prípadne až Stevensovho-Johnsonovho syndrómu [5].

Vyšetrenie alergie kožným testom je spojené s nebezpečenstvom vzniku ťažkej alergickej reakcie, preto sa rutinne nevykonáva [6].

U pacientov s anamnézou alergie na penicilíny je podanie akéhokoľvek penicilínového prípravku kontraindikované.

Sérová choroba sa v súvislosti s antibiologickou liečbou vyskytuje predovšetkým po β -laktámových antibiotikách (vysoká frekvencia tohto NÚ je spojená s liečbou cefaklórom), sulfónamidoch, zriedkavo sa môže vyskytnúť po fluorochinolónoch. Objaví sa spravidla po 2 týždňoch po aplikácii príslušného lieku. Prejavuje sa miernym zvýšením teploty, artralgiami, myalgiami a generalizovanou lymfadenopatiou [7, 8].

Z antimikrobiálnych liekov môžu horúčku ako prejav hypersenzitivity vyvolať najmä penicilíny a sulfónamidy. Na liekovú etiológiu horúčky upozorňujú: anamnéza atopie, relatívna bradycardia vzhľadom na výšku teploty, dobrý celkový stav a výzor pacienta nezodpovedajúci prítomnej horúčke. Po vysadení príslušného lieku horúčka spravidla ustúpi do 48 – 72 hodín [9, 10].

Fotosenzibilizáciu kože môže navodiť podanie tetracyklínov (zriedka doxycyklín a minocyklín), sulfónamidov, trimetoprímu a chinolónov [11].

„Red man“ syndróm vzniká pri rýchlej intravenózne aplikácii vankomycínu. Reakcia je podmienená masívnym vyplavením histamínu z kožných mastocytov. Nie je pravou alergickou reakciou. Dá sa jej predísť pomalou aplikáciou vankomycínu [12].

GASTROINTESTINÁLNE NEŽIADUCE ÚČINKY

Gastrointestinálny dyskomfort patrí k najčastejším nežiaducim účinkom antibiotík. Nauzea a vracanie sú časté po makrolidoch, tetracyklínoch a po fluorochinolónoch [5].

Širokospektrálne antibiotiká ovplyvnením črevnej mikrobiálnej flóry môžu spôsobiť prerastanie a kolonizáciu čreva kmeňmi *Clostridium difficile*. Toxín tejto baktérie je zodpovedný za vznik pseudomembránovej enterokolitídy. Najčas-

tejšie vzniká pri liečbe klindamycínom, ampicilínom, amoxicilínom a cefalosporínmi, zriedkavejšia je po aminoglykozidoch a chinolónoch. Riziková sú najmä hospitalizovaní novorodenci a starší pacienti so zníženou imunitou. Liekom voľby pri uvedenom nežiaducim účinku je perorálne podávaný metronidazol alebo vankomycín [13, 14].

Po širokospektrálnych antibiotikách sú časté hnačky, ktoré vznikajú následkom porušenia črevnej biocenózy bez premnoženia *Clostridium difficile*. Hrubé črevo môže byť kolonizované premnoženými stafylokokmi alebo kandidami. Gastrointestinálna tolerancia závisí od absorpcie antibiotika v proximálnej časti gastrointestinálneho traktu (GITu). Ampicilín vyvoláva častejšie hnačku ako amoxicilín. Dôvodom je nižšia absorpcia ampicilínu v porovnaní s amoxicilínom. V dôsledku vysokej koncentrácie v hrubom čreve likviduje fyziologickú anaeróbnú mikroflóru a pôsobí iritačne na sliznicu. Pri parenterálne podávaných antibiotikách závisí výskyt hnačky od miery exkrécie antibiotika do žlče [15, 16].

NEFROTOXICKÉ REAKCIE

Antibiotikum môže toxicky poškodzovať glomerulárnu alebo tubulárnu časť nefrónu. Častejšia je tubulárna toxicita. Najdôležitejšie patomechanizmy toxicity sú priama toxicita (aminoglykozidy, cefalotín, cefaloridín) a imunitne navodené poškodenie (penicilíny, napr. metilcílín) [7].

Vysoký tubulotoxický potenciál pri viacdávkovom dennom režime majú aminoglykozidové antibiotiká, ktoré sa po intravenózne aplikácii kumulujú v tubulárnych bunkách. Jednotliví predstavitelia skupiny sa veľmi málo líšia svojim nefrotoxicitným potenciálom, výnimkou je nižšia nefrotoxicita netilmicínu. Riziko nefrotoxicity predstavujú tiež glykopeptidové antibiotiká, karbapenémy a cefalosporíny I. generácie (cefaloridín, cefazolín, cefalotín) [17, 18].

Intersticiálnu nefritídu na podklade hypersenzitivity môžu vyvolať β -laktámové antibiotiká a chinolóny. Pri kyslom pH moču a dehydratácii môžu sulfónamidy vytvárať v obličkách nerozpustné kryštály, čo vedie k hematúrii, albuminúrii, kryštaliúrii, k renálnej kolike, prí-

Tab. 1. Prehľad nežiaducich účinkov podľa cieľových systémov.

Toxicita	Antibiotikum	Poznámky
hypersenzitivita	β -laktámové atb, sulfónamidy	kožné reakcie, anafylaxia, sérová choroba, lieková horúčka
gastrointestinálna toxicita	širokospektrálne atb (linkozamidy, tetracyklíny I. generácie, ampicilín)	GIT dyskomfort, hnačky, pseudomembránová enterokolitída
nefrotoxicita	aminoglykozidy, glykopeptidové atb, cefalosporíny I. generácie, sulfónamidy, chinolóny	zvýšené riziko u pacienta s CHRI, hypovolémiou, pri súčasnom podávaní viacerých nefrotoxicitných látok
hepatotoxicita	izoniazid, fluorochinolóny, erytromycín-estolát, sulfónamidy	hepatocelulárne, biliárne alebo kombinované poškodenie
hematotoxicita	chloramfenikol, sulfónamidy	cytopenické reakcie
CNS-toxicita	imipeném, fluorochinolóny	kŕče, ospalosť, zmätenosť, tremor
ototoxicita	aminoglykozidy, glykopeptidové atb	zvýšené riziko u pacienta s predchádzajúcim ochorením sluchu, pri súčasnom podávaní viacerých ototoxických látok
kardiotoxicita	fluorochinolóny, erytromycín	predĺženie QT intervalu

atb – antibiotikum; CHRI – chronická renálna insuficiencia

padne až k akútnej renálnej insuficiencii. Predísť uvedenému nežiaduce- mu účinku sa dá dostatočnou hydratáciou pacienta, pitím alkalických minerálok a nepoužívaním liekov, ktoré acidifikujú moč (kyselina acetylsalicylová) [19, 20].

Riziko nefrotoxicity antimikrobiálnych látok zvyšuje vek, preexistujúce obličkové ochorenie, hypovolémia, hypotenzia, šok, súčasné podanie viacerých potenciálne nefrotoxicých látok (napr. aminoglykozidy, vankomycín, furosemid, cefalosporíny, amfotericín B, nesteroidové antiflogistiká, rádiokontrastné látky). Pri prevencii nefrotoxicity okrem dostatočnej hydratácie pacienta je potrebné individualizovať dávku podľa klírensu kreatinínu, monitorovať hladinu aminoglykozidov, pravidelne kontrolovať parametre obličkových funkcií (sérový kreatinín, urea, klírens kreatinínu). Včasnými markermi obličkového poškodenia sú zvýšená hladina beta-2-mikroglobulínu v sére, zvýšená aktivita N-acetyl-beta-D-gluózaminidázy v moči [21– 23].

HEPATOTOXICKÉ REAKCIE

Poškodenie pečene sa môže prejavíť zvýšením koncentrácie transamináz, hepatitídou, cholestatickým syndrómom alebo kombináciou predchádzajúcich možností. Hepatitída s multilobulárnou nekrózou je najťažšou komplikáciou pri liečbe izoniazidom. Súvisí so vznikom metabolitu izoniazidu-acetylhydrazínu. Nežiaduci účinok často progreduje do cirhózy pečene. Predispozíciu na hepatotoxické nežiaduce účinky po izoniazide majú najmä rýchli acetylátori, u ktorých dochádza k zrýchlenej a zvýšenej tvorbe spomenutého metabolitu [24].

Z β -laktámových antibiotík môže vyvolať hepatitídu oxacilín. Zriedkavé, ale veľmi ťažké až fatálne reakcie boli dôvodom deregistácie niektorých fluorchinolónov (grefloxacin, temafloxacin, trovafloxacin) [25]. K poškodeniu pečene tetracyklínmi dochádza spravidla až po prekročení terapeutických dávok.

Pri liečbe erytromycín-estolátom bol opísaný cholestatický ikterus. Zmiešaný

typ hepatocelulárneho a biliárneho poškodenia sa vyskytuje po podaní sulfónamidov [26 – 29].

Na hepatotoxicitu sú predisponovaní pacienti s predchádzajúcim ochorením pečene (s vírusovou hepatitídou, alkoholici). Konzumácia alkoholu počas užívania cefalosporínov s metyltetrazolovou skupinou v molekule (cefoperazón, cefamandol, cefotetán) môže viesť k antabusovej reakcii [3].

HEMATOTOXICKÉ REAKCIE

Leukopénia a trombocytopenia patria k najčastejším hematologickým NÚ. Najznámejšia hematotoxická reakcia je aplastická anémia po chloramfenikole. Postihuje častejšie pacientov so súčasťou hepatopatiou (obzvlášť s akútnou hepatitídou). Táto reakcia, ktorá patrí k dávkovo nezávislým reakciám B-typu s frekvenciou výskytu 1 : 20 000 s vyše 50 % mortalitou, spôsobila výrazné obmedzenie použitia tohto antibiotika. Iným typom je dávkovo závislá, reverzibilná neutropénia.

Po znížení preskripcie chloramfenikolu sú oveľa častejším problémom cytopenické reakcie (leukopénia a trombocytopenia) po sulfónamidoch (po kotrimoxazole). Reverzibilná, dávkovo závislá neutropénia je opísaná pri liečbe metecilínom, zriedkavo ju môžu navodiť tiež prirodzené a širokospektrálne perorálne penicilíny, parenterálne cefalosporíny, vankomycín a metronidazol [1, 3].

Anémia môže vzniknúť viacerými mechanizmami. β -laktámové antibiotiká, chinolóny a zriedkavo rifampicín môžu vyvolať autoimúnne navodenú hemolytickú anémiu, s pozitívnym Coombsovým testom [7]. Predisponujúcim faktorom pre vznik hemolytickej anémie navodenej sulfónamidmi sú odchýlky v štruktúre hemoglobínu (kosáčikovita anémia) a poruchy metabolismu erytrocytu (deficit glukóza-6-fosfát dehydrogenázy). Terapia kotrimoxazolom môže byť spojená s výskytom megaloblastickej anémie, v dôsledku antagonistického pôsobenia kotrimoxazolu na metabolizmus kyseliny listovej [30].

Tab. 2. Klinicky závažné interakcie spôsobené inhibíciou CYP 450 [3, 42].

Inhibítor+	Klinické následky
antihistaminiká (terfenadín)	kardiotoxicita – predĺženie QT intervalu
prokinetiká (cisaprid)	kardiotoxicita – predĺženie QT intervalu
benzodiazepíny(midazolam)	predĺženie a zosilnenie účinku
imunosupresíva (cyklosporín)	zvýšenie toxicity
antikoagulantia (warfarín)	krvácavé komplikácie
hypolipidemiká (lovastatín)	zvýšené riziko rabdomyolýzy

Tab. 3. Nežiaduce účinky antibiotickej liečby v súbore pacientov (n = 303).

ATB	alergia	enteritída	zhoršenie CHRI
cefuroxím	1	3	2
klaritromycín	1		
ampicilín + sulbaktám	1	1	1
pefloxacin		4	
ciprofloxacín		6	
gentamicín + cefuroxím			3

CHRI – chronická renálna insuficiencia; hodnoty udávajú počty pacientov s príslušným nežiaducim účinkom

Cefalosporíny s metyltetrazolovým postranným reťazcom v molekule (cefamandol, cefotetán, cefoperazón) môžu spôsobiť predĺženie protrombínového času v dôsledku interferencie so syntézou K-vitamín dependentných koagulačných faktorov. Ohrození sú najmä pacienti so zníženou hepatálnou zásobou redukovaného glutatiónu (pacienti s hepatopatiou, chronickou renálnou insuficienciou, s nádorovými ochoreniami, s ileom, pooperačné stavy). Prevenciou je substitúcia vitamínu K [31, 32].

NEUROTOXICKÉ REAKCIE

Patria k relatívne zriedkavým nežiaducim účinkom antibiotík.

Aplikáciu imipenému a fluorochinolónov môžu ojedinele sprevádzať poruchy funkcie centrálného nervového systému (CNS) (kŕče, epileptické záchvaty, ospalosť, závraty, tremor, zmätenosť). Vyskytujú sa predovšetkým pri predchádzajúcom ochorení CNS a pri zníženej eliminačnej funkcii obličiek, preto je nevyhnutná redukcia dávky podľa hodnôt klírensu kreatinínu. Meropeném na rozdiel od imipenému nevyvoláva nežiaduce reakcie zo strany CNS, preto môže byť použitý na liečbu neuroinfekcií [33 – 36].

Po intraperitoneálnom podaní neomycínu, ale aj iných aminoglykozidov, sú popísané poruchy neuromuskulárneho prevodu. Častejšie sa vyskytujú pri súčasnom podaní kurareformných myorelaxancií. Periférna neuropatia sa vyskytuje v súvislosti s prolongovanou liečbou metronidazolom a antituberkulotikom izoniazidom.

Ototoxický potenciál majú aminoglykozidy a glykopeptidové antibiotiká, ktoré poškodzujú tak kochleárne, ako aj vestibulárne štruktúry. Ototoxicitu potencieje prolongovaná liečba vysokými dávkami, vyšší vek, predchádzajúce ochorenie sluchu a súčasné užívanie iných, potenciálne ototoxických liečiv (furosemid a kyselina etakrynová). Prevenciou ototoxicity je monitorovanie hladiny antibiotika v plazme, individualizácia dávkovania podľa hodnôt klírens

kreatinínu, aktívne pátranie po varovných príznakoch kochleárneho poškodenia (tinitus) a vestibulárneho poškodenia (závraty, ataxia), audiometria. Ototoxický potenciál jednotlivých aminoglykozidov je približne rovnaký, uvádza sa, že netilmicín ho má trochu nižší. Izolované poškodenie kochleárneho aparátu môže spôsobiť rýchla intravenózna aplikácia erytromycínu. Závraty môže navodiť hromadenie minocyklínu v bunkách vestibulárneho aparátu. Toto poškodenie má reverzibilný charakter [1, 4].

Antituberkulotikum etambutol môže spôsobiť neuritídu optického nervu a následnú slepotu. Reakcia je dávkovo závislá. Vyskytuje sa najmä u pacientov, ktorí užívajú dávku viac ako 25 mg/kg/deň [37].

KARDIOTOXICKÉ REAKCIE

Niektoré antimikrobiálne látky môžu priamym pôsobením na excitabilné štruktúry myokardu indukovať arytmie. Predĺženie QT intervalu, navodené antibiotikom (erytromycínom, niektorými novšími fluorochinolónmi – sparfloxacínom, grepafloxacínom), ohrozuje pacienta možnosťou vzniku malígnych ventrikulárnych arytmií typu „torsade de pointes“ [38, 39].

Intravenózna aplikácia cefalosporínov môže byť sprevádzaná lokálnou iritáciou v zmysle tromboflebitídy [20].

TENDINITÍDA A RUPTÚRA ŠŤACHY

Boli opísané po ofloxacíne a pefloxacíne, častejšie u športovcov, po preťažení [40].

INTERAKCIE ANTIBIOTÍK

Klinicky závažné interakcie vznikajú predovšetkým na úrovni biotransformácie liečiva v pečeni. Väčšina liekov sa metabolizuje systémom oxidoreduktáz cytochrómu P 450. Tento enzýmový systém má veľké množstvo izoenzýmov, pričom viac ako 50 % liečiv sa metabolizuje izoenzýmom CYP 3A4. Xenobiotiká, ktoré sú schopné inhibovať alebo indukovať enzýmy cytochrómu P 450,

môžu významne spomaliť alebo urýchliť metabolizmus iných liečiv, ktoré sa metabolizujú príslušným enzýmom. Z klinického hľadiska je nebezpečnejšia inhibícia, pretože jej efekt sa prejavuje veľmi rýchlo po aplikácii príslušného inhibítora. Dôsledky enzýmovej indukcie sa prejavujú podstatne neskôr, keď dôjde k urýchleniu metabolizmu liečiv následkom signifikantne zvýšenej syntézy príslušného enzýmu. Po vynechaní enzýmového induktora aktivita indukovaných enzýmov klesne na východiskovú hodnotu v priebehu 1 až 3 týždňov [41].

Z antimikrobiálnych látok inhibujú izoenzým CYP 3A4 predovšetkým niektoré makrolidové antibiotiká (najsilnejšie inhibitory sú erytromycín, troleandomycín; slabší je klaritromycín; azitromycín a diritromycín neinhubujú CYP 3A4), azolové antimykotiká (predovšetkým ketokonazol a itrakonazol), z antivírusových látok nenukleozidový inhibitor reverznej transkriptázy delavirdín a inhibitory HIV-proteáz (indinavir, nefinavir). Inhibícia izoformy CYP 3A4 môže spôsobiť spomalenie metabolizmu niektorých liečiv (tab. 2), čo vedie k prejavom ich toxicity. Fluorované chinolóny (ciprofloxacín, enoxacín, menej norfloxacín) inhibujú CYP 1A2, čo môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie teofylínu [42 – 45].

Najvýznamnejšími induktormi enzýmov cytochrómu P 450 zo skupiny antimikrobiálnych látok sú rifamycíny (rifampicín a rifabutin). Enzýmová indukcia sa prejavuje znížením plazmatickej koncentrácie so znížením a skrátením účinku súčasne podávaných liečiv, napríklad kortikosteroidov, orálnych kontraceptív, warfarínu, derivátov sulfonylmočoviny, verapamilu, metoprololu, cyklosporínu, itrakonazolu, ketokonazolu, teofylínu, fenytoínu a izoniazidu [43, 46].

VÝSKYT NEŽIADUCICH ÚČINKOV ANTIBIOTÍK V SÚBORE PACIENTOV

Prevalenciu nežiaducich účinkov antibiotík sme hodnotili v súbore 303 starších pacientov (≥ 65 rokov) s akútnymi

infekciami dolných dýchacích ciest (s pneumóniou získanou v komunite, s nozokomiálnou pneumóniou a s akútnou exacerbáciou chronickej obštrukčnej choroby pľúc). Pacienti boli hospitalizovaní na Klinike geriatrickej LFUK od 1. 1. 1999 do 31. 12. 2001.

Pomerne dobrú toleranciu anitmikrobiálnych liečiv dokumentuje nízky výskyt nežiaducich účinkov v hodnotenom súbore (n = 23). Najčastejšie boli uvedené gastrointestinálne nežiaduce účinky (enteritída). Nefrotoxicita bola zaznamenaná najmä v súvislosti s podávaním gentamicínu (tab. 3).

ZÁVER

Nežiaduce účinky a interakcie patria k významným príčinám zlyhania terapie. Nakoľko mnohé nežiaduce účinky sú preventabilné, poznanie príčiny a dôsledné monitorovanie pacienta môžu ich výskyt znížiť. Aj keď sú antibiotiká pomerne bezpečnou skupinou liekov, zaberajú na Slovensku popredné miesto v hláseniach nežiaducich účinkov z hľadiska frekvencie výskytu. Táto skutočnosť je dôsledkom ich vysokej a často neracionálnej preskripcie.

Práca bola napísaná s podporou grantu VEGA 1/0135/09 a VEGA 1/0314/08.

Literatúra

- Laurence DR, Bennett PN. Clinical pharmacology. 7th ed. New York: Churchill Livingstone 1992.
- Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM et al. Textbook of adverse drug reactions. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press 1985: 12 – 38.
- Kriška M, Krčméry V Jr. Antimikrobiálne látky. In: Kriška M et al. Riziko liekov v medicínskej praxi. 1. vyd. Bratislava: Slovak Academic Press 2000: 246 – 268.
- Rajagopalan S, Yoshikawa TT. Antimicrobial therapy in the elderly. Med Clin North Am 2001; 85: 133 – 147.
- Cunha BA. Antibiotic side effects. Med Clin North Am 2001; 85: 149 – 185.
- Schafer JA, Mateo A, Parlier GL, Rotschafer JC. Penicillin allergy skin testing: what do we do now? Pharmacotherapy 2007; 27: 542 – 545.
- Ball AP. Toxicity. In: O'Grady F et al Antibiotic and chemotherapy. 7th ed. New York: Churchill Livingstone 1997: 108 – 124.
- Kelkar PS, Li JT-C. Cephalosporin allergy. N Engl J Med 2001; 345: 804 – 809.
- Hanson MA. Drug fever. Remember to consider it in diagnosis. Postgrad Med 1991; 89: 167 – 170.
- Johnson DH, Cunha BA. Drug fever. Infect Dis Clin North Am 1996; 10: 85 – 91.
- Vassileva SG, Mateev G, Parish LC. Antimicrobial photosensitive reactions. Arch Intern Med 1998; 158: 1993 – 2000.
- Wallace MR, Mascola JR, Oldfield EC. Red man syndrome: incidence, etiology, and prophylaxis. J Infect Dis 1991; 164: 1180 – 1185.
- Greenwood D. Lincosamides. In: O'Grady F et al Antibiotic and chemotherapy. 7th ed. New York: Churchill Livingstone 1997: 371 – 379.
- Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. N Engl J Med 1994; 330: 257 – 262.
- Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 521 – 526.
- Reisinger EC, Lademann M, Krause R. Antibiotic - associated diarrhea. Dtsch Med Wochenschr 2004; 129 (Suppl): 111 – 113.
- Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. Antimicrob. Agents Chemother 1999; 43: 1003 – 1012.
- Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1549 – 1555.
- Lomaestro BM. Fluoroquinolone-induced renal failure. Drug Saf 2000; 22: 479 – 485.
- Simon C, Stille W. Antibiotika v súčasnej lekárskej praxi. 1. vyd. Praha: Grada Publishing 1998.
- Martínez-Salgado C, López-Hernández FJ, López-Novoa FJ. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. Toxicol Appl Pharmacol 2007; 223: 86 – 98.
- Goetz MB, Sayers J. Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. J Antimicrob Chemother 1993; 32: 325 – 334.
- Krčméry S. Chemoterapia uroinfekcií. 1. vyd. Bratislava: Charis 2000.
- Thiim M, Friedman LS. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals. Clin Liver Dis 2003; 2: 381 – 389.
- Lucena MI, Andrade RJ, Rodrigo L et al. Trovafloxacin-induced acute hepatitis. Clin Infect Dis 2000; 30: 400 – 401.
- Farrell GC. Drug-induced hepatic injury. J Gastroenterol Hepatol 1997; 12: 242 – 250.
- George DK, Crawford DH. Antibacterial-induced hepatotoxicity. Incidence, prevention and management. Drug Saf 1996; 15: 79 – 85.
- Lochmann O. Nežádoucí účinky antibiotik. 1. vyd. Praha: Avicenum 1990.
- Reddy KR, Schiff ER. Hepatotoxicity of antimicrobial, antifungal, and antiparasitic agents. Gastroenterol Clin North Am 1995; 24: 923 – 936.
- Frisch JM. Clinical experience with adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole. J Infect Dis 1973; 128 (Suppl): 607 – 612.
- Lipsky JJ. Antibiotic associated hypoprothrombinaemia. J Antimicrob Chemother 1988; 21: 281 – 300.
- Manian FA, Stone WJ, Afford, RH. Adverse antibiotic effects associated with renal insufficiency. Rev Infect Dis 1990; 12: 236 – 249.
- Drusano GL, Hutchison M. The pharmacokinetics of meropenem. Scand J Infect Dis 1995; 96 (Suppl): 11 – 16.
- Hantson P, Leonard F, Maloteaux JM, Mahieu P. How epileptogenic are the recent antibiotics. Acta Clin Belg 1999; 54: 80 – 87.
- Jaspers CA, Kieft H, Speelberg B et al. Meropenem versus cefuroxime plus gentamicin for treatment of serious infections in elderly patients. Antimicrob. Agents Chemother 1998; 42: 1233 – 1238.
- Takayama S, Hirohashi M, Kato M, Shimada H. Toxicity of quinolone antimicrobial agents. J Toxicol Environ Health 1995; 45: 1 – 45.
- Snively SR, Hodges GR. The neurotoxicity of antibacterial agents. Ann Intern Med 1984; 101: 92 – 104.
- Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. Clin Infect Dis 1999; 28: 352 – 364.
- Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. Lancet 1999; 354: 1625 – 1633.
- Ribard P, Audisio F, Kahn MF et al. Seven Achilles tendinitis including 3 complicated by rupture during fluoroquinolone therapy. J Rheumatol 1992; 19: 1479 – 1481.
- Mičuda S, Martínková J, Chládek J, Anzenbacher P. Význam polymorfizmu metabolismu liečiv v modernej farmakoterapii. Remedia 1998; 8: 226 – 236.
- Zhou SF, Xue CC, Yu XO, Li C, Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism - based inhibition of cytochrome P450 3A4 and role of therapeutic drug monitoring. Ther Drug Monit 2007; 29: 687 – 710.
- Gregg CR. Drug interactions and anti-infective therapies. Am J Med 1999; 106: 227 – 237.
- Nahata M. Drug interactions with azithromycin and the macrolides: an overview. J Antimicrob Chemother 1996; 37 (suppl C): 133 – 142.
- Niki Y, Hashiguchi K, Okimoto N, Soejima R. Quinolone antimicrobial agents and theophylline. Chest 1992; 101: 881.
- Hafner R, Bethel J, Power M et al. Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and clarithromycin in human immunodeficiency virus-infected volunteers. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 631 – 639.

doc. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D.¹
MUDr. Lýdia Božeková, CSc.¹
doc. MUDr. Silvester Krčméry, CSc.²

¹Farmakologický ústav LF a UK,
Bratislava

²Klinika geriatrickej pracovisko Milosrdní
bratia LF UK, Bratislava