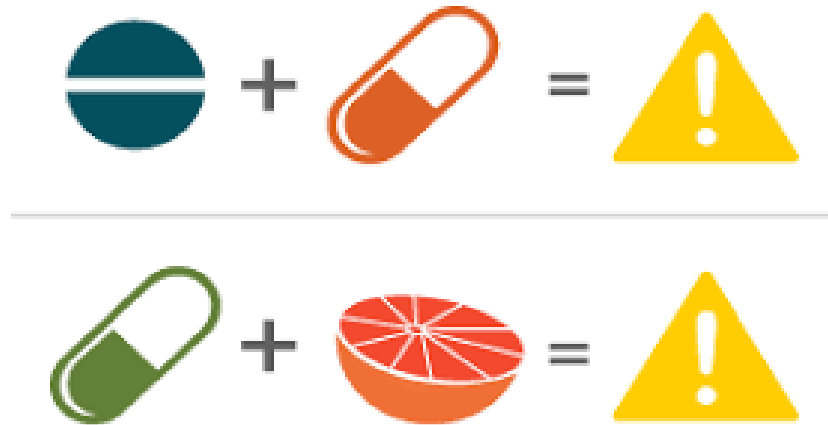




Neželeni učinki in Součinkovanja protimikrobnih zdravil

Doc. dr. Alenka Kovačič, mag. farm., spec.

Katero protimikrobno zdravilo je povzročilo neželeni učinek na sliki?





Though fluoroquinolone antibiotic drugs like Cipro have steadily increased in popularity, a growing number of patients are reporting serious side effects, including a Cipro SJS

Get Help – It's Free

Help for Victims of Stevens Johnson Syndrome

If you or a loved one were diagnosed with Stevens Johnson Syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN) after taking a prescribed or over-the-counter medication, you may be eligible to take legal action against the drug's manufacturer. Filing an SJS lawsuit or class action lawsuit may help you obtain compensation for medical bills, pain and suffering, and other damages. Obtain a free and confidential review of your case by filling out the form below.

An attorney will contact you if you qualify to discuss the details of your potential case at no charge to you.

Please Note: If you want to participate in this investigation, it is imperative that you reply to the law firm if they call or email you. Failing to do so may result in you not getting signed up

Antibiotics	Side Effect
Aminoglycosides	Oto-Nephrotoxicity
Tetracyclines	Photosensitivity/ Teeth Stains
Macrolides	Qt Prolongation
Fluoroquinolones	Tendon Damage
Vancomycin	Red Man Syndrome
Nitrofurantoin	Lung Effects/ Brown Urine
Linezolid	Serotonin Syndrome
Penicillins	Allergies
Clofazimine	Brown-Pink Skin Discoloration
Isoniazid	Peripheral Neuropathy

Fluorokinoloni za sistemsko in inhalacijsko uporabo: ponovno opozorilo glede omejitev uporabe

- Fluorokinolonov za sistemsko in inhalacijsko uporabo NE predpisujte:
- bolnikom, pri katerih so se pri zdravljenju s kinolonskimi ali fluorokinolonskimi antibiotiki v preteklosti že pojavili resni neželeni učinki;
- za zdravljenje okužb, ki niso hude ali izzvenijo spontano (npr. faringitis, tonzilitis, akutni bronhitis);
- za zdravljenje blagih do zmernih okužb, vključno z nezapletenim cistitisom, akutnim poslabšanjem kroničnega bronhitisa in kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB), akutnim bakterijskim rinosinusitisom in akutnim vnetjem srednjega ušesa, razen kadar uporaba drugih antibiotikov, ki se običajno priporočajo za zdravljenje teh okužb, ni primerna;
- za zdravljenje nebakterijskih okužb, na primer nebakterijskega (kroničnega) prostatitisa;
- za preprečevanje potovalne driske ali ponavljajočih se okužb spodnjih sečil.

8.6.2023

Uporaba fluorokinolonov za sistemsko in inhalacijsko uporabo je povezana z zelo **redkimi resnimi neželenimi učinki**, katerih posledica je dolgotrajna, lahko tudi trajna, nezmožnost ali nesposobnost. Predpisati se smejo **le za odobrene indikacije in šele po skrbni oceni koristi in tveganj** za posameznega bolnika.

Ti resni neželeni učinki lahko vključujejo **tendinitis, pretrganje tetive, artralgiijo, bolečine v okončinah, motnje hoje, nevropatijo, povezano s parastezijo, depresijo, utrujenost, motnje spomina, halucinacije, psihozo, motnje spanja in motnje funkcije čutil (sluha, vida, vonja in okusa)**. Poškodba tetive (predvsem Ahilove tetive, lahko pa tudi drugih) lahko nastane 48 ur po začetku zdravljenja, lahko pa tudi več mesecev po prenehanju zdravljenja.

Fluorokinoloni za sistemsko in inhalacijsko uporabo: tveganje za regurgitacijo/insuficienco srčnih zaklopk

Povzetek

- **Fluorokinoloni za sistemsko in inhalacijsko uporabo lahko povečajo tveganje za regurgitacijo/insuficienco srčnih zaklopk.**
- **Med stanji, ki povečujejo nagnjenost k regurgitaciji/insuficienci srčnih zaklopk, so prirojena ali obstoječa bolezen srčnih zaklopk, bolezen vezivnega tkiva (npr. Marfanov sindrom ali Ehlers-Danlosov sindrom), Turnerjev sindrom, Behçetova bolezen, hipertenzija, revmatoidni artritis in infekcijski endokarditis.**
- **Pri bolnikih s tveganjem za regurgitacijo/insuficienco srčnih zaklopk je treba fluorokinolone za sistemsko in inhalacijsko uporabo uporabiti šele po skrbni oceni koristi in tveganj in po pretehtanju drugih možnosti zdravljenja.**
- **Bolnikom je treba svetovati, da v primeru akutne dispneje, novonastalih palpitacij, nabiranja tekočine v trebušni votlini ali edema spodnjih okončin, nemudoma poiščejo zdravniško pomoč.**

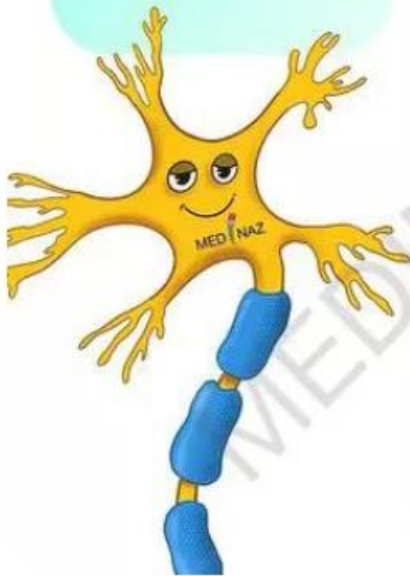
29.10.2020

Nitrofurantoin major side effects

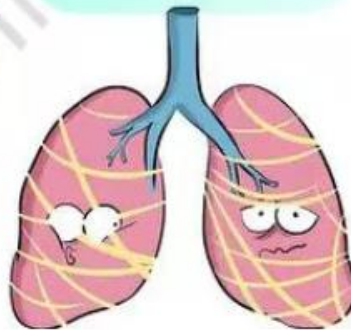
www.medinaz.com

Nitro Fur Antoin

Neuropathy
(Peripheral neuropathy)



Fibrosis
(Pulmonary fibrosis)



Anemia
(Haemolytic anemia)



Med uporabo nitrofurantoina so opažali akutne, subakutne ali kronične pljučne reakcije, na primer intersticijsko pljučnico, vse do pljučne fibroze s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). V primeru pojava pljučnih reakcij, npr. težkega dihanja, kašlja, pljučnih infiltratov in zvišane telesne temperature, je treba zdravljenje takoj prekiniti in uvesti ustrezne ukrepe. Priporočljivo je zdravljenje s kortikosteroidi. Bolnika se v prihodnje ne sme več izpostavljati nitrofurantoinu.

Kronične pljučne reakcije (difuzni intersticijski pnevmonitisi in tudi pljučne fibroze, deloma s smrtnim izidom) se lahko razvijejo polagoma. Pogostost in izrazitost teh reakcij se povečujeta s trajanjem uporabe.

Te redke reakcije so se večinoma pojavile pri bolnikih, ki so prejeli dolgotrajno zdravljenje z nitrofurantoinom več kot 6 mesecev. Toda o primerih so poročali tudi med kratkotrajnejšo ali intermitentno uporabo.

Kolikor prej so te reakcije prepoznane in zdravljene, toliko verjetneje je, da bodo reverzibilne. Bolnikom je treba naročiti, da morajo poiskati zdravniško pomoč, če se jim pojavijo znaki ali simptomi pljučne reakcije, na primer težko dihanje/kratka sapa, kašelj ali bolečine v prsnem košu.

Nitrofurantoina se zato za zdravljenje recidivov oz. za profilakso ne sme uporabljati dlje kot 6 mesecev.

Neželeni učinki – ali se jim lahko izognemo?

- **TDM** (serumsko spremljanje koncentracij) – večinoma uporabno v bolnišničnem okolju
- **Prilagajanje odmerjanja glede na ledvično funkcijo** (oGFR – ocenjena vrednost!) (prim. GlobalRph) , glede na jetrno funkcijo (prim. LiverTox)
- **Pravilna uporaba zdravil**
- Optimizacija ostale terapije z zdravili (izogibanje interakcijam)



Vrste interakcij med zdravili

- **Fizikalno-kemične** interakcije med zdravili: spremenjena topnost; tvorba kelatov ipd.
- **Farmakodinamične** interakcije med zdravili: agonist/antagonist
- **Farmakokinetične** interakcije med zdravili: sprememba absorpcije, porazdelitve, metabolizma ali izločanja učinkovine zaradi sočasno uporabljenih zdravil

Populacijske skupine z
večjim tveganjem

Pomembno je
Pravilno vrednotenje
interakcij



Primer fizikalno-kemične interakcije

- **ciprofloksacin (ali drugi kinoloni) – železove soli (kalcijeve soli)**

Železo zelo zmanjša absorpcijo kinolonskih antibiotikov → tvorba kelatov → **AUC se zniža tudi do 70 % → neučinkovito antibiotično zdravljenje**

- Interakcija je klinično pomembna pri vseh pripravkih z železom, tudi pri multivitaminskih pripravkih, ki vsebujejo železo.
- Rešitev: jemanje ciprofloksacina vsaj 2 uri pred (moksifloksacin 4 ure pred) ali 6 ur po (moksifloksacin: 8 ur po, levofloksacin: 4 ure po) zaužitju pripravka z železom.

Primer farmakokinetične interakcije



flukonazol - alprazolam

flukonazol zmanjša metabolizem benzodiazepinov (alprazolam), kar pomeni da je v plazmi zvišana koncentracija benzodiazepinov (tudi do 70%, odvisno od vrste BZP). AUC se zviša tudi do 2,5 krat.

Podobna interakcija je med itrakonazolom in bromazepamom, diazepamom, midazolamom. Flukonazol **inhibira Cyp3A4**, metabolizem benzodiazepinov, ki se metabolizirajo z oksidacijo, se zmanjša.

Rešitev: potrebni so nižji odmerki benzodiazepinov.

Lorazepam, oksazepam ne vstopata v to interakcijo.

Primer farmakodinamične interakcije



Metotrexat – trimetoprim

razvoj z metotreksatom povezane toksičnosti (npr. supresija kostnega mozga, včasih s smrtnim izidom) pri bolnikih, ki jemljejo le 10 mg metotreksata na teden in trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX). Poleg je sočasno zdravljenje s TMP-SMX možen dejavnik tveganja za pojav pancitopenije, povezane z metotreksatom.

Mehanizem interakcije ni jasen. TMP-SMX lahko poveča koncentracijo prostega (nevezanega) metotreksata za približno 30 % in zmanjša njegovo izločanje za približno polovico. Tako TMP-SMX kot metotreksat lahko prispevata k pomanjkanju folata (prek supresije dihidrofolat reduktaze), kar lahko vpliva na aktivnost kostnega mozga.

Ni jasno, ali je domnevna interakcija posledica ene same komponente TMP-SMX ali kombinacije.

KLINIČNI PRIMER

PODATKI O BOLNIKU	
Ime in priimek:	Ženska, stara 77 let
Razlog napotitve, obiska:	Bolečina v križu
Anamneza, diagnoze:	Koksartroza, depresija? Bolečina v križu, uroinfekt
Laboratorijske vrednosti:	glukoza 7.0, oGFR 60 ml/min, vsi izvidi v mejah normale, izjema trenutni uroinfekt, vendar danes ob ponovnem pregledu že upad vnetnih parametrov.

SEDANJE ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI		
	ZDRAVILO	ODMERJANJE
1	etorikoksib 90 mg (Arcoxia®)	1 x 1 tabl.
2	pregabalin 25 mg (Pregabalin Sandoz®)	2 x 1 tabl.
3	lorazepam 2,5mg (Loram®)	4 x 1/2 tabl.
4	kvetiapin 25mg (Kvelux®)	2 x 1 tabl. p.p.
5	pantoprazol 20 mg (Acipaan®)	1 x 1 tabl. na tešče
6	paracetamol 500 mg (Lekadol®)	2 x 2 tabl.
7	tizanidin 2mg (Sirdalud®)	1tabl. zjutraj, 1 opoldne, 2 tabl. zvečer

Pacientka se vrača vsak 1-2 meseca zaradi bolečin v križu. Pred 4 dnevi pride zaradi bolečin ledveno, pa tudi ker jo peče urin. Prejme na novo ciprofloksacin 500mg 2x1 tabl. zaradi simptomatskega uroinfekta, ki se je ponovil, pred 3 tedni je jemala trimetoprim/sulfometoksazol (Primotren® 80mg/400mg) 2x2 tabl.

5 dan se počuti slabše, še vedno jo boli v križu, komaj hodi, vrtoglava je, zelo slabotna, krvni tlak ji je izmerila hčerka, je bil 90/60. Voda pa jo več ne peče.

Pri pregledu KZZ ugotovimo tudi, da pacientka prejema in dviga redno NSAR zdravilo etrikoksib 90 mg (etorikoksib) v odmerku 1x do 2 x dnevno (glede na dvige).

Opis interakcije

- Ciprofloksacin inhibira CYP1A2, tizanidin pa je substrat za CYP1A2
- Povečana koncentracija tizanidina → 10- kratno povečanje AUC- ja tizanidina → dolgotrajna hipotenzija, skupaj s somnolenco, vrtoglavico in zmanjšano psihomotorično stabilnostjo
- UKREPI: Ta kombinacija je kontraindicirana!! Uporabimo alternativno protimikrobno zdravilo: npr. levofloksacin ne vstopa v interakcije

Opis primera

- Pacient, star 50 let, epileptik
- V redni terapiji prejema le fenobarbital
- Za pljučnico prejme klaritromicin
- Ali bo zdravljenje varno in učinkovito?

DDI

IMPACT OF DRUG-DRUG INTERACTIONS ON DRUG EXPOSURE

AGE

ADULT

SUBSTRATE

CLARITHROMYCIN

Fraction metabolized by each CYP

cyp3A4

cyp2D6

cyp2C9

cyp2C19

cyp1A2

0.35

0

0

0

0

INTERACTOR

PHENOBARBITAL 100 MG/D

Induction or Inhibition potency with respect to each CYP

cyp3A4

cyp2D6

cyp2C9

cyp2C19

cyp1A2

3.13

0

0

0

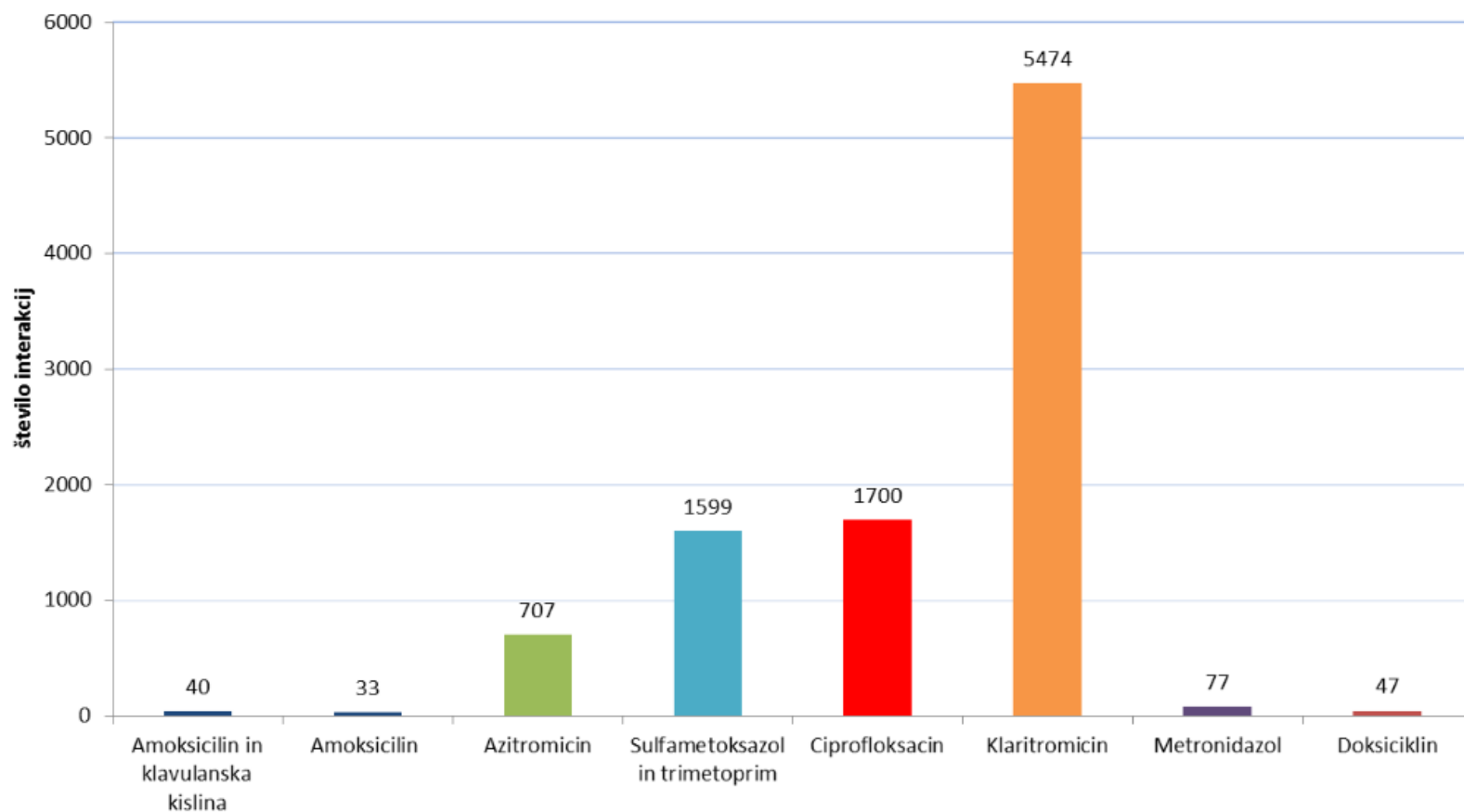
0

AUC RATIO

AUC^{EM*}/AUC^{EM}

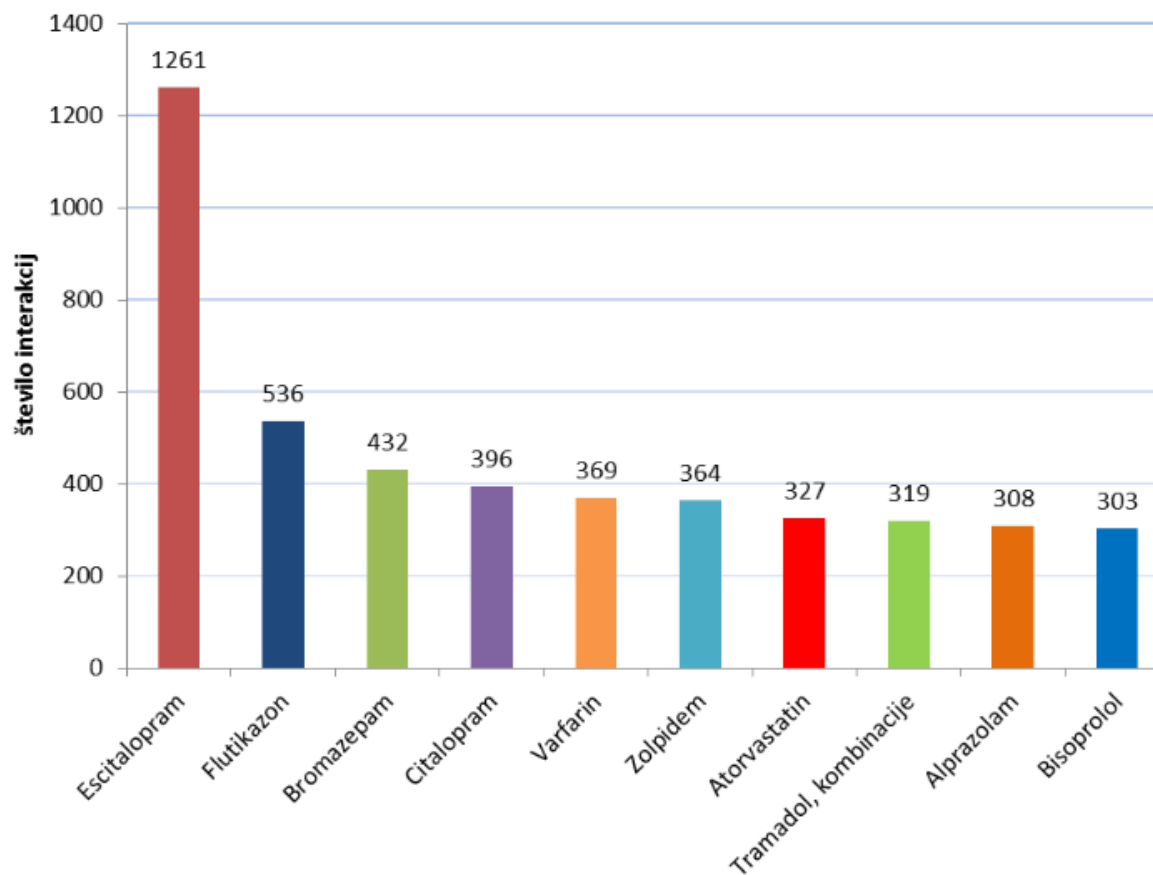
0.48

Celokupno število interakcij za 8 izbranih protimikrobnih zdravil



Klaritromicin je močan inhibitor CYP3A4
Ciprofloksacin je močan inhibitor CYP1A2

Prvih 10 zdravil, ki najpogosteje vstopajo v interakcije z 8 izbranimi protimikrobnimi zdravili



Večja verjetnost klinično pomembnih interakcij – induktorji ali inhibitorji encimov

Učinkovina	Zdravilo (primer zdravila)	induktor/inhibitor
karbamazepin	<i>Tegretol[®], Tegretol CR[®]</i>	induktor
rifampicin	<i>Eremfar[®], Arficin[®], Rifinah[®], Rifater[®]</i>	induktor
fenitoin	<i>Phenhydan[®]</i>	induktor
primidon	<i>Liskantin[®]</i>	induktor
klaritromicin	<i>Fromilid[®], Lekoklar[®]</i>	inhibitor
vorikonazol	<i>VFEND[®], Vorikonazol[®]</i>	inhibitor
itrakonazol	<i>Sporanox[®]</i>	inhibitor
ketokonazol	<i>Oronazol[®]</i>	inhibitor
posakonazol	<i>Noxafil[®]</i>	inhibitor
atazanavir	<i>Reyataz[®]</i>	inhibitor
boceprevir	<i>Victrelis[®]</i>	inhibitor
indinavir	<i>Crixivan[®]</i>	inhibitor
ritonavir	<i>Kaletra[®], Norvir[®], delno Paxlovid[®]</i>	inhibitor

INHIBICIJA CYP

- inhibitor se reverzibilno/ireverzibilno veže in zavre metabolizem substrata → povišajo se koncentracije substrata
- pojavi se kmalu po prvem odmerku inhibitorja
- čas ko nastopi največji učinek odvisen od $t_{1/2}$ inhibitorja in $t_{1/2}$ substrata; krajši $t_{1/2}$ substrata → hitreje se bodo višale njegove plazemske koncentracije
- trajanje učinka inhibicije → $t_{1/2}$ inhibitorja, ireverzibilna/reverzibilna interakcija
- upoštevanje interindividualne variabilnosti
- Primer: Paxlovid[®], grenivka

INDUKCIJA CYP

- induktor sproži sintezo novih citokromov → pospeši se metabolizem substrata in znižajo njegove plazemske koncentracije
- v primerjavi z inhibicijo nastopi indukcija počasneje, saj se morajo sintetizirati novi citokromi
- čas, ko nastopi največji učinek odvisen od $t_{1/2}$ induktorja, $t_{1/2}$ CYP, $t_{1/2}$ substrata
- po prenehanju jemanja induktorja, bo čas učinka induktorja odvisen od $t_{1/2}$ induktorja in $t_{1/2}$ CYP, ki jih ta inducira
- upoštevanje interindividualne variabilnosti
- Primer: rifampicin, šentjanževka

Kje najdemo informacije o interakcijah?

- Brezplačen dostop:
 - Povzetki glavnih značilnosti zdravil in Navodila za dajanje zdravil; www.cbz.si
 - DDI predictor: <https://www.ddi-predictor.org/>
 - <http://www.drugs.com>
 - Liverpool Covid-19 Drug interactions Checkers
 - <https://online.epocrates.com>
- Plačljive baze
 - Lexi-Comp On-line (del UpToDate®)
 - Stockley's drug interactions
 - Micromedex itd..



Protimikrobno zdravilo	Psihiatrično zdravilo	Tip inter. 2012	Tip interakcije 2024	Mehanizem interakcije	Nasvet
amoksicilin	--	Ni*			
amoksicilin + klavulanska kislina	--	Ni*			
azitromicin	citalopram escitalopram flupentiksol kvetiapin zuklopentiksol (risperidon haloperidol)	D	citalopram C escitalopram C flupentiksol C kvetiapin C zuklopentiksol B risperidon C haloperidol C	Azitromicin vpliva na podaljšanje QTc intervala, ob kombinaciji z omenjenimi zdravili (ki lahko močno podaljšajo QTc interval) je nevarnost hude ventrikularne aritmije.	Med makrolidi je azitromicin glede podaljševanja QTc intervala najvarnejši. Če je možno, prehod na betalaktamske antibiotike.
cefaleksin	--	Ni*			
cefotaksim	--	Ni*			
ceftriakson	--	Ni*			
cefuroksim	--	Ni*			
ciprofloksacin	bromazepam klozapin duloksetin fluvoksamin mirtazapin olanzapin teofilin	D	bromazepam B klozapin D duloksetin C fluvoksamin D mirtazapin N* olanzapin C teofilin D	Ciprofloksacin je močan Cyp1A2 inhibitor in zato zniža metabolizem substratov na Cyp1A2. Koncentracija omenjenih učinkovin v plazmi se lahko močno poveša.	Prehod na moksifloksacin (manj inhibira Cyp1A2) ali na gentamicin (glede na indikacijo).
	citalopram escitalopram	D	citalopram B escitalopram B	Vpliva na podaljšanje QTc intervala, ob	Prehod na betalaktamske

ciprofloksacin	bromazepam klozapin duloksetin fluvoksamin mirtazapin olanzapin teofilin	D	bromazepam B klozapin D duloksetin C fluvoksamin D mirtazapin N* olanzapin C teofilin D	Ciprofloksacin je močan Cyp1A2 inhibitor in zato zniža metabolizem substratov na Cyp1A2. Koncentracija omenjenih učinkovin v plazmi se lahko močno poveša.	Prehod na moksifloksacin (manj inhibira Cyp1A2) ali na gentamicin (glede na indikacijo).
	citalopram escitalopram flupentiksol kvetiapin zuklopentiksol	D	citalopram B escitalopram B flupentiksol B kvetiapin B zuklopentiksol N*	Vpliva na podaljšanje QTc intervala, ob kombinaciji z omenjenimi zdravili (ki lahko močno podaljšajo QTc interval) je nevarnost hude ventrikularne aritmije.	Prehod na betalaktamske antibiotike ali na nitrofurantoin (odvisno od indikacije)
	teofilin	D		Zniža se metabolizem teofilina, konc. v plazmi lahko naraste tudi za 50% - nevarnost epileptičnih napadov.	Znižanje odmerka teofilina za 25-50% tekom dajanja ciprofloksacina ali sprememba antibiotika
	tizanidin	X		Koncentracija tizanidina v plazmi se tudi za 10X poveša, nevarnost hude hipotenzije. Kontraindikacija.	Prehod na moksifloksacin ali na betalaktamske antibiotike.

ertapenem	valprojska kislina	D		Vsi karbapenemi znižajo serumsko koncentracijo valprojske kisline (za 45-78%), nevarnost epileptičnih napadov.	Prehod na antibiotike drugih skupin ali dodatna antiepileptična terapija, če prehod na druge skupine antibiotikov ni možen.
klaritromicin	aripirazol zuklopentiksol	D	zuklopentiksol B	Klaritromicin je močan Cyp3A4 inhibitor, lahko inhibira tudi Cyp2D6. Koncentracija aripirazola ali zuklopentiksola v plazmi se močno poveča.	Ob uvajanju klaritromicina naj se zniža odmerek že uvedenega aripirazola za 50% za časa trajanja terapije.
	benzodiazepini Izjema sta le: lorazepam, oksazepam	D		Klaritromicin (tudi eritromicin) zniža metabolizem benzodiazepinov (ki se metabolizirajo z oksidacijo), njihova koncentracija v plazmi se zviša tudi za več kot 100%.	Uporabite azitromicin, ki ne vstopa v interakcijo ali pa zamenjajte benzodiazepin za npr. lorazepam.
	klozapin	D	klozapin C	Klaritromicin (tudi eritromicin) zniža metabolizem klozapina, koncentracija klozapina v plazmi se močno zviša, pojavi se lahko zaspanost, težek govor, epileptični krči ipd.	Uporabite azitromicin, ki ne vstopa v interakcijo.
	okskarbazepin	D		Našteta zdravila so	Uporabite

Za zaključek...

- Nekaterne neželene učinke lahko **predvidimo in preprečimo**.
- Polifarmakoterapija poveča verjetnost za klinično pomembne interakcije
- Pozornost pri kombinacijah zdravil (ko ima ena tableta več učinkovin)
- **Interakcije je potrebno ustrezno klinično vrednotiti**
- Klinično vrednotenje ob obstoječih informacijskih rešitvah še ni možno avtomatsko, ampak je potreben pregled terapije
- Timsko delo