

## **Bezbednost primene antibakterijskih lekova**

**Miroslav M. Savić**

Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

---

### **Kratak sadržaj**

Selektivni mehanizmi dejstva, zasnovani na biohemijskim razlikama između bakterija i ćelija domaćina, obezbeđuju pozitivne odnose korist-rizik za sve antibakterijske lekove u savremenoj upotrebi. U celini, neželjena dejstva ovih lekova su obično blaga i reverzibilna po okončanju terapije. Ipak, neka od temeljnih pitanja bezbednosti primene lekova pokrenuta su slučajevima vezanim za ovu terapijsku klasu. Pre svega, izveštaji iz 1950-ih o aplastičnoj anemiji povezanoj sa hloramfenikolom su bili povod za postavljanje zakonskog zahteva pred proizvođače da izveštavaju neželjene reakcije na lekove. Sulfonamidska i -laktamska klasa antibiotika predstavljaju primer raznovrsnosti alergijskih i pseudoalergijskih reakcija na lekove. Slično, aminoglikozidi su postali akademski uzor za objašnjavanje lekom-izazvane ototoksičnosti i nefrotoksičnosti. Otkriće akumulacije tetraciklina u zubima i kostima dece je značilo jednu od prvih zabrinutosti vezanih za primenu lekova u trudnoći, laktaciji i ranom detinjstvu. Konačno, dok prethodni primeri svakako nisu specifični za antibiotike, ovi dragoceni lekovi su takođe jedinstveno odgovorni za selektovanje i širenje multirezistentnih mikroorganizama u čitavom svetu.

***Ključne reči:*** antibiotici, podnošljivost, toksičnost, efikasnost

---

... Trećeg dana, sa upornom groznicom i žestokom gušoboljom koja je onemogućavala da jedem ili pijem, posetio sam lekara opšte prakse. Dao mi je amoksicilin, koji sam radosno prihvatio (nasuprot mom lekarskom zdravom razumu)... Kasnije tog [četvrtog] dana, nakon što se osip proširio po celom telu a oči postale tako bolne da ih nisam mogao držati otvorenim, dijagnoza se činila izvesnom. Čim sam posumnjao na morbile...

(Simon Pirie, pedijatar, u crtici "Malo muke", objavljenoj u *British Medical Journal* 2007; 334: 634)

## **Podnošljivost i bezbednost primene lekova**

Kvalitet, bezbednost i efikasnost su tri zahteva koji pred svaki lek postavljaju kako zakonska regulativa tako i stručna javnost. Jasno je da su bezbednost i efikasnost relativni pojmovi, koji zavise od brojnih faktora, ali je racionalni osnov za primenu jednog leka nepromenljiv: rizici koje lek nosi moraju da budu manji od očekivane koristi, procenjene na osnovu rezultata kliničkih eksperimenata i opservacijskih studija. Za istorijski razvoj koncepta bezbednosti lekova posebno su važni izveštaji o aplastičnoj anemiji povezanoj sa antibiotikom hloramfenikolom, koji su u SAD doveli do stvaranja izveštajnog sistema o neželjenim reakcijama lekova i postavljanja zahteva proizvođačima lekova da izveštavaju ove reakcije (1).

Iako se u kontekstu opisa bezbednosnog profila jednog leka često koristi termin podnošljivosti, treba naglasiti da se podnošljivost odnosi na pojavu klinički najčešće neznčajnih ali ometajućih događaja povezanih sa primenom određenog leka kod jednog pacijenta ili grupe ispitivanih/posmatranih pacijenata, dok je bezbednosni profil mera svih medicinski važnih mogućih događaja povezanih sa primenom leka, bez obzira na prisustvo ili odsustvo subjektivne percepcije od strane pacijenta i vreme pojavljivanja događaja u odnosu na period primene leka. Otuda, lekovi iz jedne farmakodinamske grupe se mogu razlikovati sa aspekta profila podnošljivosti za jednog pacijenta, ali (često) ne i sa aspekta bezbednosti, a primer takve grupe lekova su triptani (2).

## **Specifičnosti bezbednosnog profila antibakterijskih lekova**

Antimikrobna terapija, i u okviru nje antibakterijski lekovi, izdvaja se među drugim grupama lekova složenosti pitanja vezanih za bezbednost primene sa kojima se suočavaju ne samo pacijenti i zdravstveni radnici, već i celokupno društvo i ekološki sistem, čiji je čovek samo jedan deo. Procenjuje se da se u svetu godišnje potroši između 100 000 i 200 000 tona antibiotika (3), od čega 50% u humanoj medicini, a druga polovina u veterinarskoj medicini i poljoprivredi (4). Otuda, ne treba da čudi da se u zemljištu i vodi različitog

porekla nalaze merljive koncentracije (reda veličine g/l) nekoliko klasa antibiotika (3). Otpadne bolničke vode čak sadrže koncentracije antibiotika koje su istog reda veličine kao i minimalne inhibitorne koncentracije za osetljive patogene bakterije (5).

Utvrđeno je da postoji povezanost između primene antibakterijskih lekova i prevalencije rezistencije bakterija na njihovo dejstvo. Naime, antimikrobna hemoterapija selektuje mikroorganizme koji su prirodno rezistentni i podstiče pojavu rezistencije kod onih koji nisu bili rezistentni. U tim okolnostima, primena antibiotika koji nije efektivan na uzročnu bakteriju može da bude ne samo indiferentna terapija nalik placebo, što je najčešće slučaj kod drugih terapijskih grupa pri neadekvatnom izboru leka, već može da dovede do pogoršanja znakova i simptoma bolesti. Naime, uklanjanje osetljive bakterijske flore koja se takmiči za prostor i nutrijente sa bakterijom koja je izazvala infekciju može da podstakne proliferaciju uzročnog mikroorganizma. S druge strane, promene mikroflore mogu da dovedu do superinfekcije; od posebnog značaja je pseudomembranozni kolitis izazvan toksinom koga stvara *Clostridium difficile*, u uslovima produžene oralne, ali i parenteralne, primene antibiotika širokog spektra dejstva (najčešće linkozamida i -laktamskih antibiotika). Manifestacije su bol i grčevi u trbuhu, groznica i težak proliv, često krvav. Sindrom može da ima letalan ishod. Terapijske mogućnosti su metronidazol i vankomicin oralno; prednost se daje metronidazolu, da bi se izbeglo selektovanje enterokoka rezistentnih na vankomicin. Drugi, mnogo češći, vid superinfekcije je pojava kandidijaze, koja može da zahvati različite strukture (orofaringealna, ezofagealna, intestinalna, vulvovaginalna) i zahteva uporan tretman antimikoticima (3, 6-8).

## **Antibakterijski lekovi u trudnoći i tokom dojenja**

Kao i sa drugim lekovima, svako razmatranje primene nekog antibiotika u periodu trudnoće ili tokom laktacije zahteva konsultovanje savremene stručne literature koja se odnosi na konkretni antibakterijski lek. Ovo podrazumeva da uopštena informacija o jednoj terapijskoj klasi nije dovoljna. Značaj primene ovog principa može da se sagleda na primeru penicilina, za koje se često navodi da su "bezbedni u trudnoći". Ipak, samo je za prirodne peniciline, benzilpenicilin i fenoksimetilpenicilin, utvrđeno, na temelju pouzdanih podataka, da ne poseduju teratogeni potencijal kod ljudi, i stoga se mogu davati, ukoliko je to neophodno, u bilo kom periodu trudnoće. S druge strane, zbog nedostatka definitivnih podataka kod ljudi, smatra se da teratogeni potencijal amoksicilina na primer "nije verovatan" (ali ne nužno i da ne postoji). Ako se razmotre primeri drugih antibiotika za koje procena postojećih podataka ukazuje da teratogenost kod ljudi "nije verovatna" (kao što su hloramfenikol,

ciprofloksacin, doksiciklin, ili rifampicin), može se zaključiti da postoje velike razlike u primenljivosti kvalitativno iste odrednice. Naime, drugi, napred navedeni ne-teratogeni efekti koji se potencijalno mogu javiti pri primeni ovih lekova (a ponekad i podaci o oštećenjima ploda kod eksperimentalnih životinja) svakako zahtevaju dodatni oprez, i brižljivo razmatranje u kontekstu konkretne kliničke situacije. Za jedan broj antibiotika (klindamicin, gentamicin, vankomicin), ograničenost podataka uslovljava da se teratogeni potencijal kod ljudi smatra "neodređenim", što svakako ne isključuje mogućnost razmatranja njihove primene u trudnoći. Konačno, trimetoprim, kao antagonist folata, nije bezbedan u trudnoći, i posebno treba izbeći njegovu primenu u periodu organogeneze (prvi trimestar trudnoće, ali nakon formiranja blastocista: približno 17-60 dana od začeća) (7-9).

Slično, sa izuzetkom hloramfenikola, primena većine antibiotika (prirodni penicilini, aminopenicilini, klavulanska kiselina, cefalosporini, makrolidi, metronidazol) se može smatrati kompatibilnom sa nastavljanjem dojenja (9, 10). Zapravo, u većini slučajeva informacija koja se odnosi na konkretan antibiotik podrazumeva da se ne preporučuje primena leka kod majki koje doje, što istovremeno znači da lek nije apsolutno kontraindikovano u tom periodu. Drugim rečima, takav lek ne treba koristiti tokom trudnoće osim ukoliko lekar ne smatra da je to neophodno. Zbirno posmatrano, sa izuzetkom hloramfenikola, izbor antibiotika u periodu dojenja (kao i tokom trudnoće) treba da diktiraju osetljivost uzročnih bakterija i procena ozbiljnosti infekcije; u svakom slučaju, prednost uvek imaju lekovi za koje postoje povoljniji podaci o bezbednosti primene. Tako na primer, fluorohinolone ne treba primenjivati kao terapiju prvog izbora, ali ako su indikovani, dojenje ne treba prekidati, budući da je nizak rizik od neželjenih događaja moguće opravdati očekivanom dobroti od terapijskog dejstva (10). Ovo istovremeno znači da odluka da li će se prekidati dojenje u velikoj meri zavisi od opšteg stanja dojilje.

## **Penicilini**

Peniciline karakteriše velika terapijska širina koja se temelji na selektivnosti dejstva na bakterije, tako da dozno-zavisne neželjene reakcije nisu uobičajene, i po pravilu se mogu sprečiti podesnim doziranjem. Ipak, i kod ove grupe lekova se potvrđuje pravilo da je selektivnost dejstva relativan pojam: pri primeni visokih doza penicilina, pogotovo kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, moguća je pojava encefalopatija (poremećaji svesti, abnormalni pokreti, konvulzije), kao posledica blokade jonskih kanala koje formiraju pojedini podtipovi GABA<sub>A</sub> receptora, preko kojih deluje osnovni inhibicioni neurotransmiter GABA (11).

Reakcije preosetljivosti su komplikacija koja se javlja sa učestalošću između 0.7% i 4%, a prema nekim ispitivanjima i do 10%. Mogu se javiti sva četiri tipa reakcija preosetljivosti, uključujući anafilaksu (tip 1, reakcije neposredne preosetljivosti posredovane IgE antitelima), nefritis i hemolitičku anemiju (tip 2, citotoksične reakcije), groznicu izazvanu lekom i serumsku bolest (tip 3, formiranje imunskih kompleksa) i kontaktni dermatitis (tip 4, ćelijski posredovani efekti), a javljaju se i idiopatske reakcije kao što je makulopapularna erupcija. Tako se kod većine pacijenata sa infektivnom mononukleozom ili infekcijom citomegalovirusom koji prime ampicilin ili amoksicilin iz nepoznatih razloga razvije osip. Prema opadajućoj učestalosti, najčešće neželjene reakcije koje ne zavise od doze penicilina su makulopapularni osip, urtikarijalni osip, groznica, bronhospazam, vaskulitis, serumska bolest, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i anafilaksa. Pojava verovatne reakcije preosetljivosti ne uslovljava nužno prekid terapije; pacijenti sa infekcijama koje ugrožavaju život (npr. endokarditis ili meningitis) lečeni penicilinom mogu da nastave terapiju u uslovima pojave makulopapularnog osipa. Akutne anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije se javljaju u 0.004% do 0.04% terapijskih kurseva, a procenjuje se da 1 od 100 000 pacijenata koji primaju peniciline umire od anafilakse. Samo 10% do 20% pacijenata koji navode da imaju alergiju na penicilin reaguju tokom kožnog testa na tzv. glavne i sporedne determinante, razgradne proizvode penicilina koji se kao hapteni kovalentno vezuju za proteine u organizmu i izazivaju stvaranje antitela. Ipak, i pacijenti sa negativnim kožnim testom mogu, retko, da dožive neželjene reakcije alergijske prirode tokom narednog izlaganja terapijskim dozama ovih lekova. Otuda se za pacijente koji su imali tešku reakciju na peniciline preporučuje primena alternativnog antibiotika koji nema  $\beta$ -laktamsku strukturu; ukoliko odgovarajuća alternativa ne postoji, može se pribeći brižljivom izvođenju desenzitizacije na peniciline. Procedura podrazumeva intradermalnu primenu postepeno rastućih doza penicilina u 60-minutnim intervalima, koja treba da obezbedi vezivanje svih IgE antitela pre nego što se desenzitizacija okonča supkutanom i eventualno oralnom primenom većih doza penicilina. Ipak, procedura nije pouzdano efikasna, a može da bude opasna i zahteva prisustvo intravenskog katetera u cilju hitne primene adrenalina u slučaju potrebe (7, 8, 11, 12).

### **Cefalosporini**

Zajednička struktura  $\beta$ -laktama i isti mehanizam antibakterijskog dejstva uslovljavaju veliku sličnost bezbednosnog profila cefalosporina i penicilina. Tako, i cefalosporini u visokim dozama mogu da blokiraju jonske kanale u sklopu GABA<sub>A</sub> receptora i izazovu ekscitatorne efekte, a najčešća neželjena

dejstva su reakcije preosetljivosti, slične i po učestalosti i po manifestacijama efektima penicilina. Iako imunološka ispitivanja pokazuju značajnu ukrštenu reaktivnost na cefalosporine kod pacijenata koji su alergični na peniciline (u 20% slučajeva), ukrštena reaktivnost je mnogo manja u kliničkim uslovima (oko 1% takvih reakcija) (7, 11).

Gastrointestinalna nepodnošljivost (mučnina, povraćanje, prolivi) predstavlja segment neželjenih dejstava koji se često sreće sa značajnom učestalošću (kod mnogih antibiotika i kao *česta* neželjena dejstva, u više od 10% pacijenata), i obično se ne može objasniti drugačije nego kao nespecifične manifestacije reakcije na primenu leka. Ipak, može se generalno očekivati da antibiotici koji se u velikom stepenu izlučuju preko žuči, kao što su cefalosporin ceftriakson ili penicilin ampicilin, češće izazivaju dijareju od lekova čija eliminacija ne uključuje u većoj meri žučne puteve. S druge strane, smatra se da cefalosporini kao grupa poseduju određeni potencijal nefrotoksičnog dejstva, koji je sigurno mnogo manji nego kod aminoglikozida ili polimiksina, i ne očekuje se njegovo ispoljavanje pri primeni preporučenih terapijskih doza, ali zahteva dodatni oprez pri eventualnoj kombinovanoj terapiji sa aminoglikozidima. Konačno, primena cefalosporina je povezivana sa reakcijom nepodnošenja alkohola koja se javlja pri primeni disulfirama, ali je ova reakcija ograničena na one cefalosporine koji sadrže metiltetrazol-tiolnu grupu (cefamandol, cefotetan, cefoperazon), koji se uglavnom više i ne koriste (7, 8, 11).

### **Karbapenemi**

Slično kao i druge  $\beta$ -laktamske antibiotike, karbapeneme (imipem, meropenem, ertapenem) karakteriše relativno česta pojava većinom klinički neznčajnih gastrointestinalnih neželjenih efekata. Takođe, mogućnost pojave reakcija preosetljivosti zahteva oprez, i obavezno utvrđivanje eventualnih prethodnih alergijskih manifestacija pacijenta na druge  $\beta$ -laktamske antibiotike, sa kojima postoji delimična ukrštena reaktivnost. Sličnost između karbapenema i drugih  $\beta$ -laktama uključuje i potencijal neurotoksičnosti, koji se može ispoljiti prevashodno pri primeni viših doza kod pacijenata sa postojećim poremećajima CNS-a (lezije mozga, konvulzije u anamnezi) i/ili oštećenom funkcijom bubrega. Imajući u vidu izuzetno širok spektar antibakterijskog dejstva karbapenema, svaka pojava dijareje u toku terapije karbapenemima zahteva isključivanje pseudomembranoznog kolitisa kao kauzalnog faktora. U tim okolnostima, potrebno je izbeći svaku primenu lekova koji smanjuju peristaltičku aktivnost, i time maskiraju znake bolesti (7, 8).

## Sulfonamidi i trimetoprim

Najčešća neželjena dejstva sulfonamida su kožne reakcije, u rasponu od bezazlenih osipa do potencijalno letalnih toksidermija, kao što su erythema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (Lyell-ov sindrom). Otuda je preporučljivo da u slučaju pojave osipa na koži pacijent ne nastavlja terapiju dok se ne konsultuje sa svojim lekarom. Druge ozbiljne reakcije na sulfonamide uključuju akutno oštećenje jetre, plućne reakcije i krvne diskrazije (poput agranulocitoze, akutne hemolitičke anemije i aplastične anemije). Smatra se da su ove reakcije najčešće posledica specifičnog imunskog odgovora koji pokreću metaboliti sulfonamida kovalentno vezani za proteine; drugi mogući mehanizam je direktna ćelijska toksičnost. U uobičajene neželjene događaje u toku primene sulfonamida spadaju mučnina, povraćanje, proliv, glavobolja. Cijanoza nije uobičajena, ali ako se javi verovatno je posledica methemoglobinemije i ne zahteva hitno zbrinjavanje. Moguće su i reakcije fotosenzitivnosti. Kristalurija, taloženje acetilovanih metabolita sulfonamida u urinu, vezana je pre svega za manje rastvorljive sulfonamide starije generacije, koji se više i ne koriste, ali se kao mera opreza i dalje preporučuje unošenje odgovarajućih količina tečnosti, kako bi dnevna diureza bila najmanje 1200 ml. U slučaju neuobičajeno malih zapremina ili niskih vrednosti pH urina, može se pribeći alkalizaciji urina, koja će povećati rastvorljivost sulfonamida (8, 12, 13).

Uvođenje inhibitora aktivacije folne kiseline trimetoprima u kombinovanu terapiju sa sulfonamidima obezbedilo je sinergističko dejstvo dva bakteriostatika, ali i donelo zabrinutost vezanu za efekte moguće deficijencije folata. Ipak, nema dokaza da kombinacija trimetoprim-sulfametoksazol, primenjena u preporučenim dozama, izaziva deficijenciju folata kod normalnih osoba; u slučaju produžene primene visokih doza kombinovane terapije, treba razmotriti uvođenje suplementacije folata u cilju prevencije megaloblastne anemije (8, 13). Dodatno, pokazano je da je trimetoprim, a ne sulfametoksazol, odgovoran za vrlo čestu (u više od 10% pacijenata) pojavu hiperkalijemije pri primeni kombinacije ova dva leka. Naime, trimetoprim inhibira reapsorpciju natrijuma kroz natrijumske kanale u apikalnoj (luminalnoj) membrani kortikalnih sabirnih kanalića bubrega; ovaj hiperpolarizujući efekat smanjuje pokretačku silu za sekreciju kalijuma kroz drugi tip jonskih kanala na apikalnoj membrani iste ćelije. Efekat je sličan dejstvu diuretika koji štete kalijum, tipa amilorida i triamterena (14).

## **Vankomicin**

Pola veka nakon uvođenja u terapiju, klinički značaj vankomicina nije umanjen, ali bezbednosni profil jeste značajno korigovan. Naime, zbog korišćenja formulacija nepotpune čistoće, lokalne reakcije na mestu infuzije, ali i sistemske reakcije, uključujući ototoksičnost i nefrotoksičnost, bile su uobičajene. Sa savremenim formulacijama, flebitis i bol na mestu injekcije se javljaju mnogo ređe, a pri primeni preporučenih doza, korigovanih za vrednosti bubrežne funkcije izražene preko klirensa kreatinina, nefrotoksičnost se može smatrati neuobičajenim efektom. Slično, ototoksičnost se povezuje sa postizanjem visokih koncentracija leka u krvi, s tim da primenu vankomicina treba izbeći, ako je moguće, kod pacijenata sa oštećenim sluhom. Pruritus, osip i ekstremno crvenilo glave i gornjeg torza, simptomi i znakovi označavani kao "sindrom crvenog čoveka" ili "sindrom crvenog vrata", javljaju se često pri suviše brzom primeni vankomicina, posebno ukoliko infuzija nije dovoljno razblažena. Reakcija može da liči na preosetljivost prvog tipa, ali je anafilaktoidne prirode, jer je vezana za masivno oslobađanje histamina iz mastocita, a ne aktivaciju imunskog sistema. Ovo je posebno značajno, jer pogrešno prepoznavanje alergijskog odgovora može da ima teške posledice, i onemogućiti buduću primenu antibiotika koji u nekim slučajevima nema terapijsku alternativu (npr. infekcije meticilin-rezistentnim stafilokokama). Slično, klinički indikovana kombinovana primena aminoglikozida i vankomicina (npr. kod enterokoknog endokarditisa kod pacijenata preosetljivih na -laktamske antibiotike) ne sme da bude izbegnuta zbog mogućeg, ali nepotvrđenog, sinergizma nefrotoksičnog dejstva ova dva tipa antibiotika (8, 15).

## **Aminoglikozidi**

U odnosu na peniciline na primer, aminoglikozide karakteriše mnogo manji potencijal javljanja imunoloških reakcija, praktični izostanak izazivanja pseudomembranoznog kolitisa (verovatno zato što normalna anaerobna flora u crevima nije ometena), ali i značajno manja terapijska širina. Naime, pri koncentracijama koje se postižu pri primeni terapijskih doza, svi aminoglikozidi poseduju potencijal da izazovu reverzibilnu, ali i ireverzibilnu, vestibularnu (mučnina, povraćanje, vertigo, oštećena ravnoteža), kohlearnu (oštećen sluh) i bubrežnu toksičnost (8, 16).

Vestibularna i kohlearna toksičnost se zajedno označavaju kao ototoksičnost, čijem nastanku značajno doprinosi osobina da se aminoglikozidi zadržavaju 5-6 puta duže u perilimfi i endolimfi unutrašnjeg uva nego u plazmi. Pokazano je da aminoglikozidi dovode do progresivne destrukcije senzornih ćelija kohlearnog i vestibularnog organa uva. Od izuzetnog je značaja



poznavanje inicijalnih simptoma ototoksičnosti, koja može da bude reverzibilna ako se odmah prepozna i terapija prekine. Prvi simptom kohlearne toksičnosti je tinitus – zujanje u ušima. Ako se terapija nastavi, sledi gubitak percepcije zvukova visoke frekvence, čega pacijent često nije svestan, jer ovo oštećenje ne utiče na sposobnost konverzacije; gubitak percepcije tonova nižih frekvenci se lako prepoznaje, ali promene su tada po pravilu ireverzibilne, i sluh se teško može u potpunosti povratiti. S druge strane, vestibularnu toksičnost "najavljuje" glavobolja umerenog intenziteta u toku 1-2 dana, koju nastavlja akutni stadijum sa mučninom, povraćanjem i teškoćama u održavanju ravnoteže tokom 1-2 nedelje. Sledi hronična faza u trajanju od 2 meseca, sa simptomima pri hodu i pravljenju naglih pokreta, ali ne i u ležećem položaju; najizraženija osobina ove faze je gubitak motorne koordinacije – ataksija. Konačno, razvija se kompenzatorna faza, u kojoj postoji adaptacija na oštećenje funkcije labirinta zahvaljujući korišćenju vizuelnih znakova i duboke propriocepcije, ali latentni simptomi postaju manifestni kada su oči zatvorene (16).

Bubrežna toksičnost je posledica akumulacije antibiotika u peritubularnom prostoru i oštećenja ćelija proksimalnog tubula, što dovodi do smanjenja brzine glomerularne filtracije. Mehanizam ove sprege nije jasan; moguće je da katjonski aminoglikozidi stupaju u interakciju sa anjonskim fosfolipidima u ćelijama proksimalnog tubula, što za posledicu ima poremećaj sinteze prostaglandina i drugih parakrinih medijatora koji deluju na okolne ćelije glomerula. Uprkos smanjenoj funkciji glomerula (što se klinički prati preko nivoa kreatinina u serumu), posle nekoliko dana se zapremina izlučenog urina vraća ka normalnim vrednostima, što se objašnjava dejstvom aminoglikozida na distalne delove nefrona, koji postaju manje osetljivi na dejstvo anti-diuretskog hormona. Za razliku od efekata na nivou unutrašnjeg uva, bubrežne efekte aminoglikozida karakteriše značajna, najčešće kompletna, reverzibilnost po prekidu terapije (16).

U visokim dozama, aminoglikozidi mogu da dovedu do inhibicije oslobađanja acetilholina iz motornog završetka i neuromuskularne blokade, sa apnejom kao najtežom manifestacijom. Većina zabeleženih slučajeva je bila vezana za prisustvo opštih anestetika u organizmu, posebno ukoliko su primenjivani miorelaksansi (7, 16).

## **Makrolidi**

Ozbiljna neželjena dejstva na makrolidne antibiotike su retka. Gastrointestinalni neželjeni efekti, kao što su nelagodnost u epigastrijumu, mučnina, povraćanje, proliv, javljaju se uobičajeno, a ponekad se teško podnose. Utvrđeno je da eritromicin, koji ove efekte izaziva češće od drugih makrolida, stimuliše gastrointestinalni motilitet dejstvom na receptore za

motilin, hormon koji se luči iz sluznice duodenuma. Agonizam eritromicina za receptore za motilin se može terapijski primeniti postoperativno, za stimulaciju peristaltike creva; istovremeno, eritromicin predstavlja model supstancu za razvoj novih prokinetika (7, 8, 15).

Drugi molekularni mehanizam značajan za bezbednosni profil makrolidnih antibiotika jeste blokada jonskog kanala za kalijum, koga kodira tzv. HERG gen, a eksprimiran je u srcu. Tim mehanizmom eritromicin u višim koncentracijama (2,5 većim od klinički efikasnih slobodnih koncentracija u plazmi) značajno usporava izlazak kalijuma tokom repolarizacije, produžava QT interval, odnosno repolarizaciju srca, i ispoljava aritmogeno dejstvo. Ispitivanja sa drugim makrolidima pokazuju da se oni takođe vezuju za ove jonske kanale, ali sa manjim afinitetom u odnosu na eritromicin. Otuda, uporedna primena makrolida sa lekovima (npr. terfenadin, cisaprid, sertralin, pimoqid, antifungalni lekovi azolne strukture) koji takođe deluju na jonske kanale za kalijum kodirane HERG genom je kontraindikovana, ili zahteva posebne mere opreza. Dodatno, jedan broj lekova sa dejstvom na repolarizaciju u srcu se metaboliše preko enzima koji eritromicin i klaritromicin inhibišu (CYP3A4), što zahteva dodatni oprez pri primeni ova dva antibiotika (8, 15, 17).

U dugoj istoriji primene eritromicina zabeleženi su i slučajevi reverzibilne i blage ototoksičnosti, kao i holestatskog hepatitisa, koji je u najvećem broju izveštaja povezivan sa primenom eritromicin estolata. Javljaju se i alergijske reakcije, najviše na koži, ali mnogo ređe nego pri primeni sulfonamida i -laktamskih antibiotika. Ima izveštaja i o pogoršanju slabosti koja karakteriše pacijente sa mijastenijom gravis usled primene eritromicina (8, 15).

U odnosu na druge antibiotike, ketolid telitromicin, strukturno srodan eritromicinu, povezan je sa većim rizikom od mijastenije gravis, prolaznim gubitkom svesti, i privremenim smetnjama vida, i zato se preporučuje sužavanje njegove primene samo na situacije kada nema terapijsku alternativu (18).

## **Linkozamidi**

Najvažniji bezbednosni aspekt primene kllindamicina i linkomicina se odnosi na prepoznavanje pseudomembranoznog kolitisa. Naime, dijareja se javlja u do 20% pacijenata koji primaju linkozamide, a pseudomembranozni kolitis ima učestalost u rasponu 0.01% do 10%, odnosno najveću među svim antibioticima. Mehanizam razvoja oportunističke infekcije koja dovodi do pseudomembranoznog kolitisa i lečenje ovog teškog stanja su izneti napred (7, 8, 15).

Dodatno, moguće su alergijske reakcije (kao što su osip i groznica), prolazne krvne diskrazije, žutica i abnormalnosti funkcije jetre. Sistemsku primenu klindamicina prati česta pojava disgeuzije (poremećaji u čulu ukusa); zabeleženi su i slučajevi ezofagitisa i ulkusa jednjaka, kao teškog neželjenog dejstva (8, 15).

### **Hloramfenikol**

Moguća su dva tipa efekta na koštanu srž pri primeni hloramfenikola: dozno zavisna reverzibilna supresija hematopoeze (anemija, leukopenija ili trombocitopenija) i idiosinkrazijska ireverzibilna reakcija u obliku aplastične anemije (1 slučaj na 25000-40000 kurseva primene), koja može dovesti do fatalne pancitopenije. Dok se reverzibilna supresija kostne srži zasniva na inhibiciji sinteze mitohondrijalnih proteina u prekursorskim ćelijama, mehanizam razvoja aplastične anemije nije jasan, ali je moguće da uključuje konverziju nitro grupe u toksični intermedijer aktivnošću crevnih bakterija. U svakom slučaju, postoji genetska predispozicija za pojavu aplastične anemije, jer je utvrđivana kod jednojajčanih blizanaca. Idiosinkrazijsko oštećenje kostne srži se može javiti nekoliko meseci po okončanju terapije, a okularna primena hloramfenikola ne isključuje mogućnost pojave takvog efekta. Rizik od aplastične anemije ne sme da spreči primenu hloramfenikola u situacijama u kojima je ovaj antibiotik lek izbora i može da spase život pacijentu (8, 15).

Moguće su i reakcije preosetljivosti i gastrointestinalna nepodnošljivost. Kod novorođenčadi, posebno prevremeno rođene, može da se javi dozno-zavisni „sindrom sive bebe”, zbog nedostatka glukuronil transferaze i niske bubrezne ekskrecije nekonjugovanog leka (15).

### **Tetraciklini**

Najčešći neželjeni efekti tetraciklina su vezani za gastrointestinalni sistem. Nakon oralne primene je uobičajena direktna iritacija (bol i neprijatnost u epigastrijumu, mučnina, povraćanje, proliv), koju primena hrane ublažava. Treba voditi računa da se u svrhu povećanja podnošljivosti tetraciklina ne uzimaju mlečni proizvodi i antacidi. Iritaciju jednjaka sprečava uzimanje leka sa odgovarajućom zapreminom tečnosti (oko 2 dl), u sedećem ili stojećem položaju; večernja doza treba da se uzme dobro pre odlaska na spavanje (7, 8, 15).

Primenu tetraciklina prati mogućnost pojave reakcija preosetljivosti i oportunističkih infekcija. Svi tetraciklini mogu da izazovu fototoksične reakcije na koži; učestalost je najveća pri primeni doksiciklina. Zbog heliranja kalcijuma i nakupljanja u kostima i zubima u razvoju, tetraciklini izazivaju smeđu

prebojenost zuba, a ponekad i hipoplaziju zuba i deformitete kostiju; zbog toga je njihova primena kontraindikovana kod dece do 8 godina života. Ovi lekovi poseduju i dozno-zavisni potencijal hepatotoksičnosti, a zbog kataboličkog dejstva na humane ćelije pogoršavaju azotemiju kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Sa demeklociklinom je zapažena pojava nefrogenog dijabetes melitusa; ovaj fenomen se može iskoristiti u terapiji neodgovarajuće (prekomerne) sekrecije antidiuretskog hormona (7, 15).

### **Hinoloni**

Najčešći neželjeni događaji povezani sa hinolonskom klasom antibakterijskih lekova uključuju gastrointestinalni trakt (mučnina i proliv) i centralni nervni sistem (glavobolja i vrtoglavica; moguća je i nesаница). Redi, ali potencijalno ozbiljni događaji uključuju kardiovaskularni sistem (produženje QT intervala), mišićno-koštani sistem (tendinitis i ruptura tetive), endokrini sistem (poremećaj homeostaze glukoze), bubrege (kristalurija, intersticijski nefritis i akutna bubrežna insuficijencija) i centralni nervni sistem (konvulzije) (13, 19).

Hinolone treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa istorijom epilepsije ili stanjima koja predisponiraju konvulzivnu aktivnost (konvulzije su moguće i kod pacijenata bez konvulzivne aktivnosti u anamnezi, a istovremena primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova može da ih indukuje). Verovatni mehanizam prokonvulzivnog potencijala hinolonskih jedinjenja jeste inhibicija aktivnosti GABA-e (19).

Kod mladunčadi životinja koja su primala fluorohinolone u dozama većim od terapijskog raspona kod ljudi utvrđena je artropatija tipa erozije hrskavice u zglobovima koji nose težinu; značaj ovog efekta kod ljudi nije određen, tako da u specifičnim okolnostima kratkotrajna primena hinolona kod dece može da bude opravdana. S druge strane, pri primeni hinolonskih antibiotika su zapaženi zapaljenje i ruptura tetiva, posebno kod starijih pacijenata i u slučajevima uporedne primene kortikosteroida. Stoga, na prvi znak bola ili zapaljenja, pacijenti treba da obustave ciprofloksacin i odmore zahvaćene ekstremitete (8, 13, 19).

Slučajevi hipo- i hiperglikemije su izveštavani sa različitim fluorohinolonima. Moguće je da su ovi endokrini efekti posledica dejstva na jonske kanale za kalijum na membrani ćelija pankreasa, koje fiziološki zatvara ATP i izaziva sekreciju insulina; utvrđeno je da različita jedinjenja hinolonske strukture mogu da zatvore ove kanale, uporedo sa oralnim hipoglikemicima derivatima sulfonilureje (19).

Za pojedine fluorohinolone u visokim koncentracijama je utvrđeno da u izvesnoj meri blokiraju jonske kanale za kalijum kodirane HERG genom, koji su eksprimirani u srcu. S druge strane, moguće su interakcije na nivou metabolizma sa lekovima za koje je poznato da produžavaju QT interval. Zbog mogućnosti povećanja rizika od nastanka polimorfnih ventrikularnih aritmija, potreban je oprez prilikom uporedne primene fluorohinolona i lekova koji imaju ovaj potencijal (7, 19).

Retko, mogu se javiti fotosenzitivnost, reakcije preosetljivosti, krvne diskrazije, disfunkcije jetre i bubrega. Primenu fluorohinolona treba obustaviti ako se jave psihijatrijske, neurološke ili reakcije preosetljivosti (uključujući težak osip) (19).

### **Rifampicin**

Pored izraženog potencijala smanjenja efekta brojnih lekova čiji metabolizam ubrzava usled indukcije enzima jetre, ključne mere opreza koje se odnose na rifampicin vezane su za praćenje funkcije jetre. Ukoliko pacijent već ima oštećenju funkciju jetre, ovaj lek se daje samo ako je nužno zbog nedostatka terapijske alternative. Iako se hepatitis povezan sa rifampicinom javlja retko, neophodnost kombinovane terapije tuberkuloze i uporedne primene izoniazida dovodi do uzajamnog potenciranja hepatotoksičnog potencijala. Potrebno je upozoriti pacijente da rifampicin i njegovi metaboliti boje narandžasto sekrete kao što su urin, suze, znoj i pljuvačka; čak se i kontaktna sočiva mogu prebojiti (20).

### **Drugi antimikobakterijski lekovi**

Neželjena dejstva izoniazida su većinom dozno-zavisna, a često se javljaju i reakcije alergijske prirode, tipa kožnih erupcija i groznice. Postoje izveštaji o hepatotoksičnosti, vaskulitisu, krvnim diskrazijama i simptomima artritisa kao rizicima terapije izoniazidom. S druge strane, jedan broj smetnji od strane centralnog i perifernog nervnog sistema (periferni neuritis, optički neuritis, konvulzije) posledica su deficijencije vitamina piridoksina sa kojim izoniazid hemijski reaguje. Naime, piridoksin je kofaktor u sintezi glavnog inhibitornog neurotransmitera GABA-e, a povećano trošenje ovog vitamina se može supstituisati (20).

Preostala dva antimikobakterijska leka iz kombinacije prvog izbora su etambutol i pirazinamid. Osnovni rizik od primene etambutola je optički neuritis, koji se na početku manifestuje kao nesposobnost razlikovanja crvene i zelene boje, a zatim poremećaj progredira do smanjenja oštrine vida. Najozbiljniji neželjeni događaj koji može da prati primenu pirazinamida je dozno-zavisno oštećenje jetre. Zbog toga je potrebno ispitivanje funkcije jetre

pre i u toku terapije, a kod pacijenata sa već oštećenom jetrom primenu leka treba izbeći ukoliko je ikako moguće (20).

### **Metronidazol**

Najčešći pratilac terapije metronidazolom su efekti vezani za alimentarni trakt, poput mučnine, metalnog ukusa u ustima i suvoće usta, koji retko iziskuju prekid terapije. S druge strane, pojava simptoma i znakova centralne (jaka vrtoglavica, poremećaj koordinacije pokreta, konvulzivna aktivnost) i periferne neurotoksičnosti (parestezije u ekstremitetima) zahteva obustavljanje dalje primene. Disulfiramska reakcija na metronidazol je dobro dokumentovana, i pacijenti ne smeju da piju alkohol do okončanja terapije. Nije pokazano da karcinogena i mutagena aktivnost metronidazola utvrđena u prekliničkim ispitivanjima povećava rizik od kancera kod ljudi koji primaju terapijske doze ovog antimikrobnog leka; ipak, dugotrajnu primenu treba izbegavati ukoliko postoji terapijska alternativa (7, 8).

### **Linezolid**

Linezolid je prvi predstavnik klase sintetskih antimikrobnih lekova oksazolidinonske strukture. Primenu ovog leka najviše opterećuje reverzibilna mijelosupresija koja je direktno vezana za trajanje terapije. Trombocitopenija je najčešća hematološka abnormalnost, a zapažani su i anemija i leukopenija. U slučaju da se očekuje terapija u periodu dužem od 7 dana, preporučuje se redovna nedeljna analiza krvi. Od drugih teških neželjenih događaja, izveštavani su pojedinačni slučajevi laktičke acidoze, optičkog neuritisa i periferne neuropatije tokom produžene terapije. Linezolid je i slabi, neselektivni inhibitor monoamino oksidaze. Otuda, pacijenti koji uporedo primaju adrenergičke ili serotoninergičke lekove, ili hranom unose više od 100 mg tiramina, mogu da dožive palpitacije, glavobolju ili hipertenzivnu krizu (15, 21).

### **Kvinupristin/dalfopristin**

Relativno nepovoljan bezbednosni profil kombinacije antibiotika streptograminske strukture doveo je do toga da se kvinupristin/dalfopristin sve manje koriste. Naime, bol i zapaljenje na mestu injekcije, teška mijalgija i artralgiya su kod nekih pacijenata uslovljavali neophodnost uvođenja opioidnih analgetika u cilju omogućavanja nastavljanja neophodne terapije. U jednom uporednom ispitivanju efikasnosti i bezbednosti primene kvinupristina/dalfopristina i linezolida kod pacijenata sa teškim infekcijama sa vankomicin-rezistentnim enterokokom (*E. faecium*), kod svakog trećeg pacijenta lečenog streptograminima javila se mijalgija/artralgiya, koja nije zapažena sa linezolidom (15, 21).

## Literatura

1. Classen D. Medication safety. Moving from illusion to reality. *JAMA* 2003; 289: 1154-6.
2. Gallagher RM. What do patients want from acute migraine treatment?. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl. 2): 8-15.
3. Dancer SJ. How antibiotics make us sick: the less obvious adverse effects of antimicrobial chemotherapy. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 611-19.
4. Sarkar P, Gould IM. Antimicrobial agents are societal drugs. How should this influence prescribing? *Drugs* 2006; 66: 893-901.
5. Kümmerer K. Significance of antibiotics in the environment. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 5-7.
6. Zinner SH. Antibiotic use: present and future. *New Microbiol* 2007; 30: 321-5.
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, eds. *Rang and Dale's Pharmacology*, 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier, 2007: 661-78.
8. Archer GL, Polk RE. Treatment and prophylaxis of bacterial infections. U: Kasper DL, Braunwald E, Fauci E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of internal Medicine*, 16<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Professional, 2004.
9. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1120-38.
10. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, Greenberg R, Soriano I, Zimmerman D, et al. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Saf* 2003; 26: 925-35.
11. Petri WA. Penicillins, cephalosporins, and other  $\beta$ -lactam antibiotics. U: Goodman&Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed. McGraw-Hill, New York, 2006.
12. Cerny A, Pichler W. Allergy to antibacterials: the problem with beta-lactams and sulfonamides. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1998; 7: S23-S36.
13. Petri WA. Sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones, and agents for urinary tract infections. U: Goodman&Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed. McGraw-Hill, New York, 2006.
14. Muto S, Tsuruoka S, Miyata Y, Fujimura A, Kusano E. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on Na and K<sup>+</sup> transport properties in the rabbit cortical collecting duct perfused in vitro. *Nephron Physiol* 2006; 102: p51-60.
15. Chambers HF. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial drugs. U: Goodman&Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed. McGraw-Hill, New York, 2006.
16. Chambers HF. Aminoglycosides. U: Goodman&Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed. McGraw-Hill, New York, 2006.

17. Wisialowski T, Crimin K, Engtrakul J, O'Donnell J, Fermini B, Fossa AA. Differentiation of arrhythmia risk of the antibacterials moxifloxacin, erythromycin, and telithromycin based on analysis of monophasic action potential duration alternans and cardiac instability. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318: 352-9.
18. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ketek/H-345-qa.pdf>
19. Owens RC Jr, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 2: S144-57.
20. Petri WA. Chemotherapy of tuberculosis, Mycobacterium avium complex disease, and leprosy. U: Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. McGraw-Hill, New York, 2006.
21. Paterson DL. Clinical experience with recently approved antibiotics. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 486-90.



# Safety of use of antibacterial drugs

Miroslav M. Savić

Institute of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

---

## Summary

Selective mechanisms of action, based on the biochemical differences between bacteria and host cells, assure the positive benefit-risk ratios for all antibacterial drugs in current use. On the whole, the adverse effects of these drugs are usually mild and reversible on treatment termination. Nonetheless, some of the cornerstone safety issues of drug use were triggered by cases related to this class of drugs. First of all, it was not before the reports of chloramphenicol-associated aplastic anemia in 1950s that adverse drug reaction reporting began to be legally required from drug manufacturers. The sulphonamide and  $\beta$ -lactam classes of antibiotics exemplify the variety of allergic and pseudoallergic reactions to drug. Similarly, the aminoglycosides became the academic exemplars for explaining the drug-induced ototoxicity and nephrotoxicity. Discovery of tetracycline accumulation in teeth and bones of children was one of the first established concerns with drug use in pregnancy, lactation and early childhood. Finally, while previous issues were far from specific to antibacterial drugs, these precious agents are also uniquely responsible for selecting and spreading of multiresistant microorganisms worldwide.

**Keywords:** antibiotics, tolerability, toxicity, safety, efficacy

---