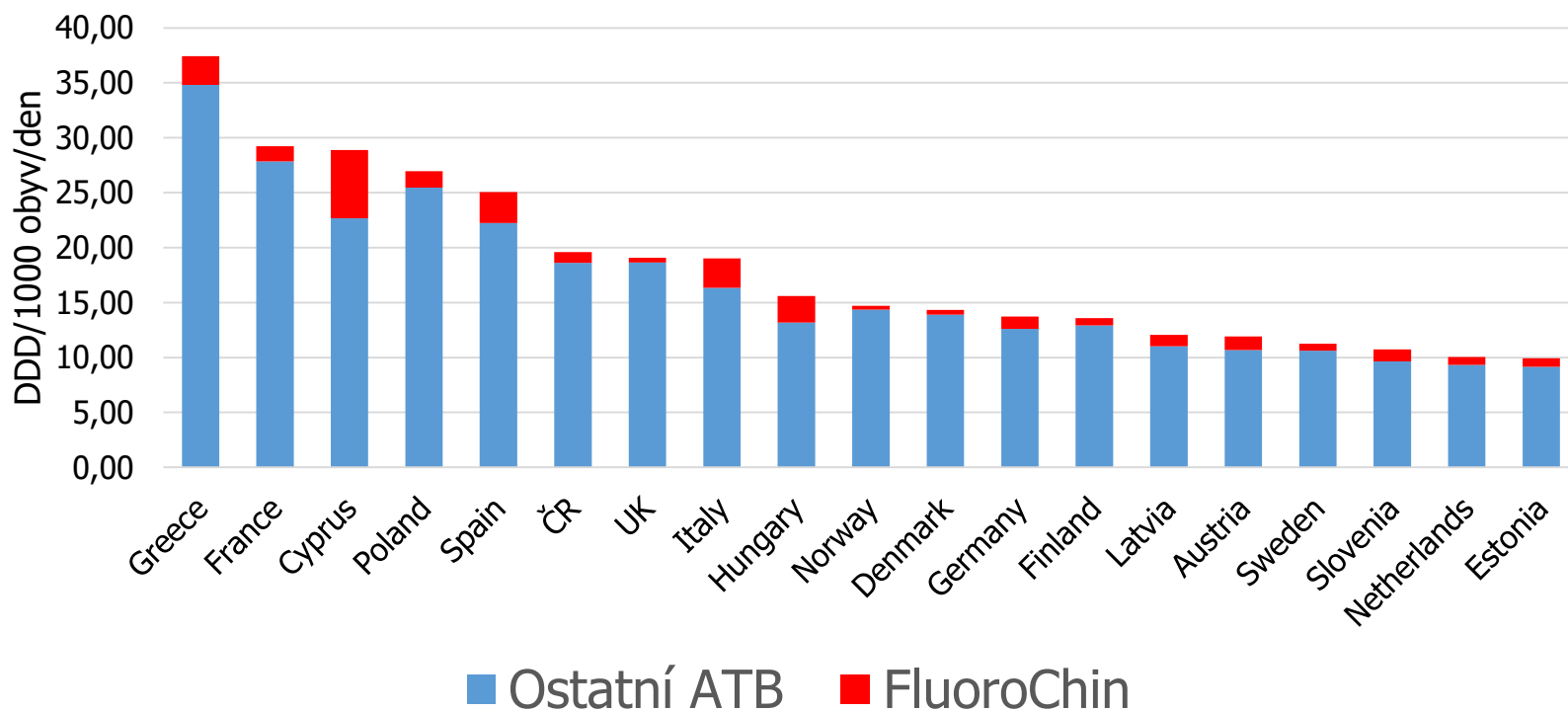


# **Spotřeba, nežádoucí účinky fluorochinolonů a jejich lékové interakce**

**MUDr. Michal Prokeš  
PharmDr. Josef Suchopár**

# Spotřeba ATB fluochinolonů a ostatních ATB ve vybraných státech EU

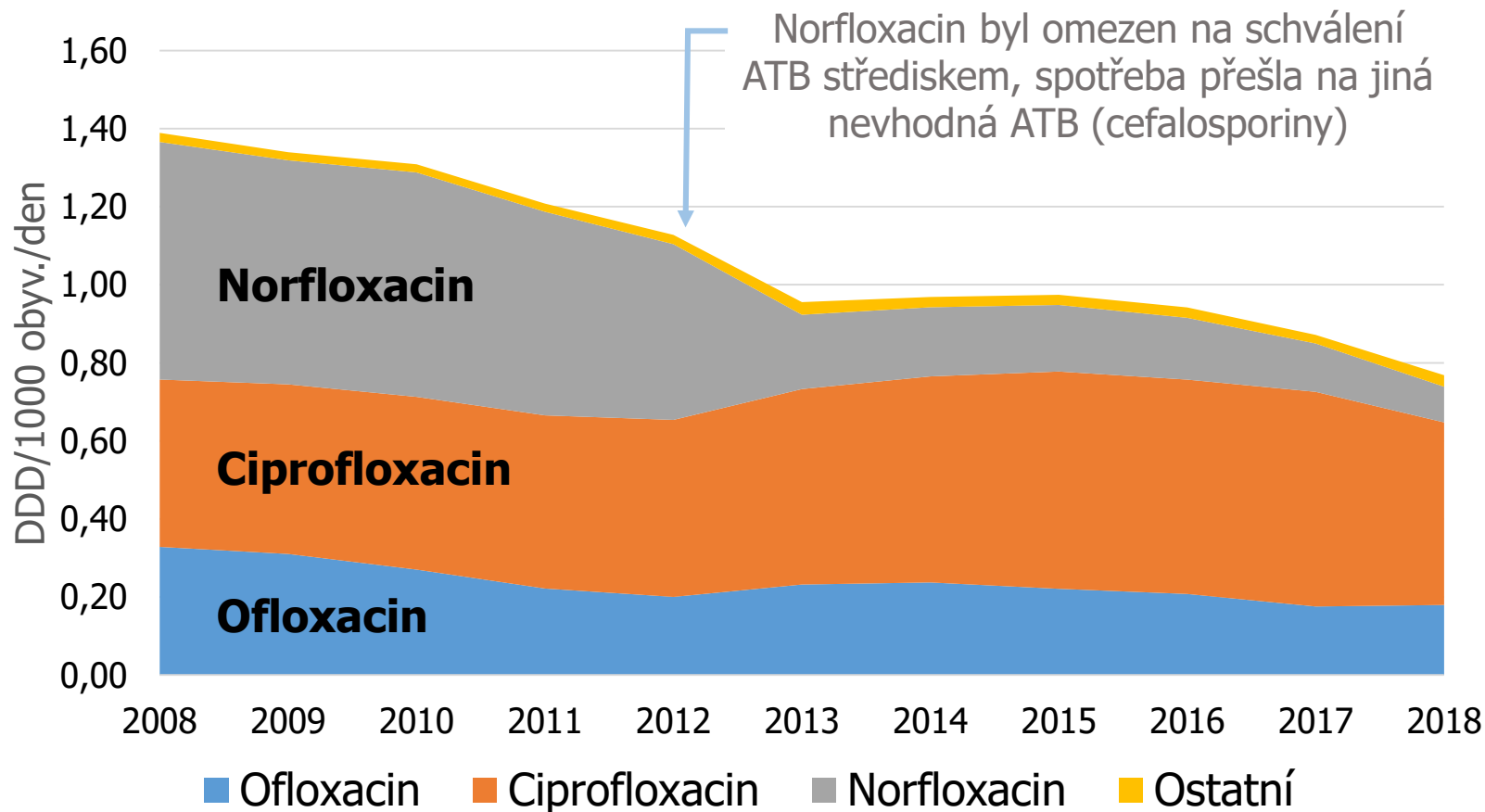


Spotřeba fluorochinolonů v **ČR** v roce 2017 činila **0,96** DDD/TID, je na 19. místě ze 30 států EU, které dodaly údaje.

Na prvním místě je Kypr: 6,21 DDD/TID

Na posledním místě je Norsko 0,35 DDD/TID

# Vývoj spotřeb fluorochinolonů v ČR v perorálních lékových formách



Spotřeby injekčních lékových forem fluorochinolonů jsou zanedbatelné (v roce 2018: necelých 0,06 DDD/1000 obyv./den)

# Případ aktivního seniora

podle Gottschalk a Bachman, 2009

- **Muž ve věku 91 let, aktivní život na farmě** bez problémů, zvládal běžné zemědělské činnosti vč. řízení traktoru

Užíval běžné léky na hypertenzi, nikdy neutrpěl poškození šlach

- Pro **zánět průdušek** užíval **levofloxacin** 500 mg/den 7 dní
- Sedmý den **náhlá bolest v levé i pravé patě**, nemohl chodit, zjištěna oboustranná **ruptura Achillovy šlachy**.
- **Znehybnění** obou DK sádrovým obvazem na 5 týdnů, po dalších 4 týdnech zhojeno
- Během znehybnění začal být pacient **apatický**, ztratil zájem o okolí i chuť k jídlu, 10 týdnů po ruptuře byla zjištěna **ztráta hmotnosti** o 11 kg a postupující letargie
- Z těchto důvodů byl **hospitalizován**, v nemocnici onemocněl **zápalem plic**, následně došlo k selhání ledvin a pacient

**zemřel 11 týdnů po ruptuře Achillovy šlachy**

# Poškození šlach fluorochinolonovými antibiotiky není vzácnou příhodou

Persson R, Jick S, 2019 ve Velké Británii provedli šetření nad databází UK Clinical Practice Research Datalink Gold

**740 926 pacientů léčených fluorochinolony**

**3 957 případů ruptury šlachy**

= 1 případ na 187 léčených pacientů

Fluorochinolony způsobily rupturu šlachy:

**u 3,73 pacientů na 10 000 paciento-roků**

Vyšší četnost při současném užívání **kortikoidů**:

u **21** pacientů na 10 000 paciento-roků

Vyšší riziko u pacientů **ve věku 60 a více let a u žen**

Bylo zjištěno i vyšší riziko u ostatních šlach, nejen Achillovy

**K příhodě může dojít již během prvních 48 hodin od nasazení fluorochinolonů, ale i několik měsíců po ukončení jejich podávání**

# Fluorochinolony mohou způsobit trvalé postižení

**Muž ve věku 46 let**, odpovědné zaměstnání náročné na fyzickou zdatnost

- Levofloxacin 750 mg denně po dobu 21 dní pro epididymitis
- Již během užívání bolesti svalů

Po léčbě chronická **únava, svalová atrofie, částečná demence, deprese**

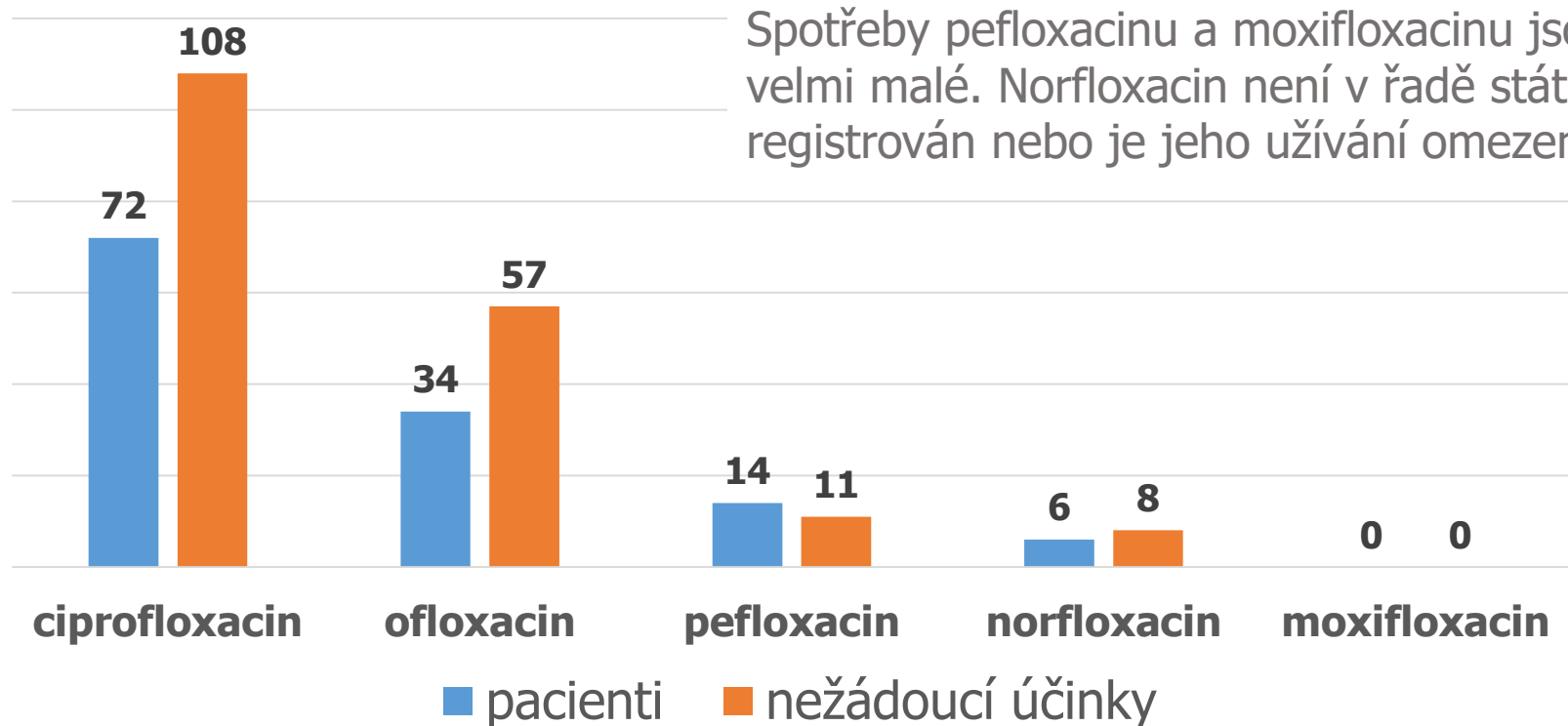
- Dříve denně ujel 10 mil na kole, vzdálenost musel postupně zkracovat, místo toho chodil, poté maximální délka chůze 33 metrů

**Postižení periferních nervů, chronické bolesti**, analgetika bez účinku

Po 5 letech: **Předčasný důchod**

Golomb et al, 2015 kromě této podrobně popisuje i tři další kasuistiky pacientů, u kterých podání fluorochinolonů vedlo k částečné nebo trvalé invaliditě

# Popsané případy nervových nebo duševních nežádoucích účinků fluorochinolonů



Nejčastěji byly popsány závratě, bolesti hlavy, noční nespavost a ospalost během dne

Méně často byla popsána deliria, agitace, zmatenost, projevy psychózy a záchvaty epileptického charakteru

# SPC Vybrané nežádoucí účinky - ciprofloxacin

## Častěji hlášené než 1/1000

- Nausea, průjem, zvracení, bolesti břicha
- Psychomotorická hyperaktivita, neklid
- Bolesti hlavy, závratě, poruchy spánku a chuti
- Zvýšení transaminináz a bilirubinu
- Bolesti kostí, svalů a kloubů
- Zhoršení funkce ledvin

## Vzácněji hlášené než 1/1000

- Útlum kostní dřeně
- **Zmatenost, dezorientace, úzkost, deprese, halucinace**
- **Epileptoidní záchvaty, závratě, migréna a další nervové poruchy**
- **Arytmie, včetně velmi vzácných TdP**
- Hypotenze, symkopa
- Poškození jater
- **Poškození šlach, „natržení šlachy“, poškození kloubů (častěji u dětí)**
- Selhání ledvin, zánět ledvin

**POZOR: Skutečná frekvence nežádoucích účinků není známa a MŮŽE BÝT VYŠŠÍ**



# Lékové interakce fluorochinolonů

- Glukokortikoidy – výrazné zvýšení rizika tentidinid a zejména **ruptur šlach**
- Mohou zvýšit účinek **warfarinu**

Ciprofloxacin – nejčastěji předepisovaný fluorochinolon:

- **Antidiabetika** – možnost vzniku **hypoglykémie**
- **NSA** – podezření, že může dojít ke zvýšení stimulace CNS až i k epileptickým paroxysmům
- **Tizanidin** (SIRDALUD, myorelaxans): **5-22 KRÁT zvýšení** plazmatických koncentrací tizanidinu, Ki ! (CYP1A2)
- **Zolpidem** (hypnotikum): významné prodloužení poločasu zolpidemu, nedoporučeno (CYP1A2), **varovat řidiče**
- **Aminofylin, teofylin**: zvýšení plazmatických koncentrací

**S jinými léky prodlužujícími QT zachovávat opatrnost**

- například při podání s amiodaronem:

**Šestkrát častěji komorová arytmie nebo smrt**

# Léky s prokazatelným rizikem TdP dostupné v ČR: Třída 1

**Domperidon**

**Ondansetron**

**Cilostazol**

**Amiodaron**

**Dronedaron**

**Sotalol**

**Roxithromycin**

**Clarithromycin**

**Azithromycin**

**Ciprofloxacin**

**Levofloxacin**

**Moxifloxacin**

**Flukonazol**

**Vandetanib**

**Arsenic trioxid**

**Anagrelid**

**Sevofluran**

**Propofol**

**Chlorpromazin**

**Levomepromazin**

**Haloperidol**

**Droperidol**

**Sulpirid**

**Citalopram**

**Escitalopram**

**Donepezil**

**Methadon**

**Pentamidin**

**(chinidin)**

CredibleMeds®: Woosley,  
RL and Romero, KA,

[www.Crediblemeds.org](http://www.Crediblemeds.org),  
QTdrugs List, AZCERT, Inc.

**Ofloxacin** má podobné účinky, ale méně intenzivní

# Rozbor série kasuistik arytmii vyvolaných ATB

	<b>Fluoro- chinolony</b>	<b>Makrolidy</b>
<b>Medián věku (roky)</b>	<b>68</b>	<b>63</b>
<b>Procento žen</b>	<b>65%</b>	<b>64%</b>
<b>Onemocnění srdce</b>	<b>71%</b>	<b>69%</b>
<b>Porucha mineralogramu</b>	<b>21%</b>	<b>19%</b>
<b>Léková interakce</b>	<b>50%</b>	<b>48%</b>
<b>QTc před léčbou (medián)</b>	<b>444 ms</b>	<b>440 ms</b>
<b>maximální QTc (medián)</b>	<b>590 ms</b>	<b>603 ms</b>
<b>Torsade de pointes</b>	<b>79%</b>	<b>71%</b>
<b>Smrt</b>	<b>9%</b>	<b>3%</b>

Abo-Salem E: Antibiotic-induced cardiac arrhythmias. Cardiovasc Ther 2014; 32(1): 19-25

## Fluorochinolony:

<b>ciprofloxacin</b>	<b>12</b>
<b>levofloxacin</b>	<b>9</b>
<b>gatifloxacin</b>	<b>6</b>
<b>moxifloxacin</b>	<b>5</b>
<b>sparfloxacin</b>	<b>2</b>

## Makrolidová ATB:

<b>erythromycin</b>	<b>21</b>
<b>klaritromycin</b>	<b>9</b>
<b>azithromycin</b>	<b>9</b>
<b>roxithromycin</b>	<b>3</b>

**Čas do stanovení diagnózy: 2 až 3 dny**

# Kasuistika arytmie TdP

## Keivanidou A, 2009

**Žena ve věku 70 let** bez anamnézy kardiologického onemocnění  
Hospitalizována pro nově zjištěnou **fibrilaci síní s rychlou odpovědí komor**

**Amiodaron** 450 mg i.v. při přijetí a poté 650 mg během 24 hodin trvající infúzi a digoxin 0,25 mg denně

**Došlo k úpravě** na sinusový rytmus do 48 hodin od přijetí, podávání amiodaronu a digoxinu bylo ukončeno

**Udržovací léčba: sotalol** 40 mg 2krát denně

Den poté zánět **žlučníku** – nasazen **ciprofloxacin** 400 mg i.v. á 12 hodin, kalium v plazmě snižené (3,0 mmol/l), QTc 380 ms (v normě)

**Již za 12 hodin synkopa, na EKG arytmie torsade de pointes**

Úspěšná resuscitace, QTc 620 ms, podáno Mg i.v., sotalol a ciprofloxacin vysazeny, QTc normalizováno během 3 dnů na 420 ms.

U jiné ženy ve věku 77 let **ciprofloxacin způsobil arytmii TdP bez jakýchkoli jiných rizikových faktorů** (Salinas Arce, 2010)

# Shrnutí a závěr

**Fluorochinolony** jsou účinná ATB

ale rezistence mikrobů na ně narůstá,

ale jejich **bezpečnost je nižší**, než jsme očekávali:

- poškození šlach, hlavně Achillovy šlachy, a svalů
  - poruchy nervové soustavy
  - arytmie zejména při současném podání dalších rizikových léků, možnost úmrtí
- možnost trvalých následků

**Rezistence mikrobů** na fluorochinolony narůstá

Ve většině případů máme možnost podat jiná, bezpečnější ATB

U určitých závažných infekcí tuto možnost nemáme a musíme fluorochinolony podat (pokud ještě budou účinné)