

# Nuspojave antibiotika

## *Antibiotic-Associated Adverse Drug Reactions*

**VLADIMIR KRAJINOVIĆ**

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Mirogojska cesta 8, 10000 Zagreb

**SAŽETAK** Antibiotici su među najčešće primjenjivanim lijekovima u kliničkoj praksi. Kad se rabe prema uputama i smjernicama, relativno su sigurni s tek rijetkim nuspojavama. Međutim, neki od antibiotika mogu uzrokovati klinički važne nuspojave koje mogu komplicirati liječenje i ishod bolesti. Nuspojave uzrokovane antibioticima pridonose težem liječenju bolesnika, zbunjuju u dijagnostičkim promišljanjima i povećavaju troškove liječenja. Također, posljedična promjena antibiotika potiče stvaranje i širenje multirezistentnih mikroorganizama. Ovdje prikazujemo nuspojave najčešćih antibiotika koji se primjenjuju u prevenciji i liječenju u kliničkoj praksi.

**KLJUČNE RIJEČI:** antibiotici, nuspojave

**SUMMARY** Antibiotics are one of the most commonly used drug classes in clinical practice. When used according to instructions and guidelines, antibiotics are relatively safe with rare adverse drug reactions (ADR). However, some antibiotics can cause clinically significant ADR which may complicate the treatment and the disease outcome. Antibiotic-induced ADR complicate the course of treatment, contribute to diagnostic confusion and increase medical costs. In addition, consequent change of antibiotics leads to the emergence of drug-resistant organisms. Here we describe the ADR of most commonly prescribed antibiotics in clinical practice.

**KEY WORDS:** antibiotics, adverse drug reactions



### Uvod

Antibiotici su najvažniji lijekovi u sprječavanju i liječenju većine infekcija, a radi se o relativno sigurnim lijekovima s obzirom na učestalost primjene. Nažalost, lijekovi iz ove skupine nerijetko uzrokuju nuspojave, što ne samo da može naškoditi bolesniku već otežava i komplicira liječenje te često nalaže drugu antimikrobnu terapiju (promjenu lijeka) koja onda može pridonijeti pojavi i širenju rezistentnih mikroorganizama. Nuspojave povezane s antibioticima također povećavaju troškove liječenja i mogu biti uzrok sudskih parnica (1).

Nuspojave lijekova obično nastaju zbog jednog od tri mehanizma: povećanog odgovora na već poznati farmakološki učinak lijeka, imunosnog odgovora na lijek ili njegove metabolite i toksičnog učinka lijeka ili njegova metabolita. Iako se većina nuspojava može javiti kod primjene bilo kojeg antibiotika (npr., gastrointestinalne smetnje), neke su nuspojave specifične za pojedine od njih – primjerice, toksična epidermalna nekroliza ili Stevens-Johnsonov sindrom nakon primjene sulfonamida (2). Većina nuspojava može se, uz ispravan odabir, izbjeći i pravilnim doziranjem antibiotika.

### Beta-laktamski antibiotici

Antibiotici iz ove skupine jedni su od najčešće primjenjivanih lijekova uopće. Tu spadaju penicilini, cefalosporini, cefamicini, karbapenemi, monobaktami i inhibitori beta-laktamaza. Najčešće se primjenjuju za liječenje respiratornih infekcija, infekcija kože, uroinfekcija te infekcija središnjega živčanog sustava, a često se rabe i u preoperativnoj profilaksi.

Penicilini se obično dobro podnose, ali se povezuju sa širokim spektrom reakcija preosjetljivosti koje su posredovane tipom I preosjetljivosti (IgE-protutijela), a manifestiraju se kao urtikarija, svrbež, crvenilo lica, angioedem, edem larinksa, bronhospazam, hipotenzija i/ili anafilaksija (3). Simptomi obično počinju do četiri sata od primjene i mogu se razvijati brzo. Alergijska reakcija može nastati nakon prve doze lijeka ili nakon nekoliko dana liječenja (4). Sve navedene nuspojave mogu se, iako rjeđe, vidjeti i uz primjenu drugih beta-laktamskih antibiotika.

Kod primjene antibiotika ove skupine može se pojaviti i vrućica. Ako se uz nju pojave urtikarijalni osip, limfadenopatija, artritis i katkad glomerulonefritis, najvjerojatnije se radi o serumskoj bolesti koja nastaje kao posljedica cirkulirajućih imunokompleksa (tip III preosjetljivosti). Beta-lak-

tamski antibiotici mogu uzrokovati i sindrom DRESS (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) koji nastaje od 2 do 6 tjedana nakon početka primjene lijeka, a tijekom kojeg mogu biti oštećeni gotovo svi organi (najčešće bubreg, jetra i pluća) (5).

Beta-laktamski lijekovi uzrokuju najrazličitije kožne nuspojave – od blagoga morbiliformnog osipa do žestokih kožnih erupcija (*erythema exsudativum multiforme*) koje mogu napredovati do ljuštenja kože kao posljedice ekfolijativnog dermatitisa. Istodobno mogu biti zahvaćene i sluznice, što je poznato kao Stevens-Johnsonov sindrom. Opisan je i hipersenzitivni vaskulitis malih krvnih žila koji se klinički prezentira kao palpabilna purpura. Beta-laktamski lijekovi mogu na koži dovesti do pojave fotosenzitivnih reakcija.

Od svih antibiotika penicilini najčešće uzrokuju encefalopatiju, osobito kad se primjenjuju u visokim dozama (> 20 milijuna jedinica na dan penicilina G) intravenski i u bubrežnih bolesnika. Neurotoksičnost se klinički manifestira kvantitativnim poremećajem svijesti, hiperrefleksijom, mioklonizmima i konvulzijama te time može promijeniti sliku uspjeha liječenja gnojnog meningitisa (6). I drugi beta-laktamski antibiotici (cefepim, imipenem) u visokim dozama mogu uzrokovati konvulzije (7, 8). Neurotoksičnost imipenema češća je kod primjene visokih doza, zatajenja bubrega i kod primjene u bolesnika s bolesti središnjega živčanog sustava (9).

Beta-laktamski antibiotici mogu uzrokovati plućne infiltrate s eozinofilijom u krvnoj slici koji mogu nastati naglo, a klinički se prezentirati vrućicom, zimicama i dispnejom. Također, mogu biti uzrok pleuralnog i perikardijalnog izljeva koje klinički prate vrućica i pneumonija (10).

Proljev često prati primjenu beta-laktamskih antibiotika, osobito pri primjeni amoksicilina ili koamoksiklava (11). Proljev obično prestaje s prestankom primjene lijeka, ali katkad se vidi pojava enterokolitisa koji je uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile* (12). Pri primjeni viših doza oksacilina opisan je hepatitis koji se klinički manifestira vrućicom, osipom i eozinofilijom. Ceftriakson u djece uzrokuje stvaranje mulja i pseudolitijaze u žuči uz javljanje boli u trbuhu, a navedene se smetnje povlače s prestankom primjene lijeka (13).

S obzirom na to da su beta-laktamski antibiotici hidrofilni, najčešće se izlučuju putem bubrega. Stoga se često pri njihovoj primjeni vidi oštećenje bubrežne funkcije kao posljedica glomerulonefritisa ili alergijskog intersticijskog nefritisa (14). Ovaj potonji je karakteriziran često teškim zatajenjem bubrega s hematurijom, proteinurijom i piurijom, a klinički se vide i vrućica, osip te eozinofilija koja je karakteristična za ovo stanje, ali ne nužno uvijek prisutna. Opisana je križna reaktivnost između nekih beta-laktamskih antibiotika glede izazivanja alergijskog intersticijskog

nefritisa, stoga je potreban oprez kod primjene drugog lijeka iz ove skupine.

Primjena beta-laktamskih antibiotika nerijetko je povezana s imunosno posredovanom destrukcijom polimorfonuklearnih leukocita, što za posljedicu ima neutropeniju s vrućicom, osipom i eozinofilijom. Sličan mehanizam može dovesti i do hemolitičke anemije i akutne trombocitopenije (15). Broj trombocita obično se normalizira dva tjedna nakon prestanka primjene antibiotika. Od hematoloških nuspojava važne su i deficijencija vitamina K i hipoprotrombinemija zbog djelovanja beta-laktamskih antibiotika širokog spektra na crijevnu floru. Ova nuspojava vidi se kod primjene pojedinih cefalosporina, npr., cefoperazona i cefamandola. Bolesnici s lošim nutritivnim statusom, stariji bolesnici i oni s nedavnim kirurškim zahvatom u trbuhu imaju povećan rizik od krvarenja pri primjeni cefalosporina (16).

## Aminoglikozidi

Aminoglikozidi se parenteralno najčešće primjenjuju za urogenitalne infekcije. Ova skupina antibiotika ima, još neobjašnjenim mehanizmom, potencijal kojim uzrokuje oštećivanje proksimalnih tubula bubrega te vestibularnog i/ili kohlearnog aparata. Rijetko djeluju i kao blokatori neuromuskularne spojnice. Reakcije preosjetljivosti su rijetke, a ne potiču upalnu reakciju, zbog čega su rijetki flebitisi pri intravenskoj primjeni, a na mjestima primjene intramuskularnih injekcija ne zaostaje bol (17).

Nefrotoksičnost aminoglikozida opisana je u 5 – 25% bolesnika. Općenito, utjecaj aminoglikozida na glomerularnu filtraciju nije velik. Većina bolesnika ima neoligurični pad klirensa kreatinina, a progresija je u oligurično-anurično zatajivanje bubrežne funkcije rijetka. Čimbenici rizika od oštećenja bubrega pri primjeni aminoglikozida jesu starija dob, prethodna bolest bubrega, primjena gentamicina (u usporedbi s amikacinom ili netilmicinom), češće dnevno doziranje lijeka, trajanje liječenja > 3 dana te istodobna primjena drugih lijekova, npr., cefalosporina, vankomicina, klindamicina, amfotericina, piperacilina i furosemida (18). Ototoksičnost aminoglikozida (najviše streptomicina) osobito je važna, jer je obično ireverzibilna, a može se pojaviti i nakon završetka liječenja (19). Manifestira se kao oslabljen sluh za visoke frekvencije ili kao vrtoglavice, dok se rijetko vidi istodobno oštećenje kohlearnog i vestibularnog dijela živca. Također, rijetko se istodobno viđaju ototoksičnost i nefrotoksičnost.

Neuromuskularna je blokada nakon administracije aminoglikozida rijetka, ali ozbiljna i potencijalno smrtonosna nuspojava. Klinički se manifestira kao slabost dišne muskulature, mlohava kljenut i proširene zjenice, a moguća je kod primjene bilo kojeg aminoglikozida. Uglavnom, blokada se pojavljuje u kliničkim situacijama kada bolest ili drugi lijek interferira s neuromuskularnim prijenosom acetilkolina (20).

## Fluorokinoloni

Fluorokinoloni se najčešće primjenjuju za liječenje urogenitalnih i respiratornih infekcija. Najčešće nuspojave ove često primjenjivane skupine antibiotika (norfloksacin, ciprofloksacin, moksifloksacin, levofloksacin) jesu blaže gastrointestinalne smetnje (3 – 17%), simptomi središnjega živčanog sustava u 0,9 – 11% (glavobolja, pospanost, nesanica, uznemirenost, halucinacije) i alergijske reakcije (osip i svrbež) u 0,4 – 2,8% (21). Rjeđe se opisuju konvulzije (uglavnom u starijih bolesnika) osobito kod istodobne primjene teofilina. Važne, ali i rijetke nuspojave jesu tendinopatija (ruptura Ahilove tetive) i porast jetrenih enzima. Rizik od tendinopatije viši je u starijih od 60 godina, bolesnika koji primaju kortikosteroide i onih s transplantatom. Nedavno je opisan i veći rizik od ablacije (odljepljenja) retine u bolesnika koji su primali fluorokinolone (22). Potencijalno opasna, ali rijetka nuspojava jest produljenje QT-intervalu u elektrokardiogramu, što može dovesti do maligne ventrikularne aritmije (*torsade de pointes*) (23). Ciprofloksacin i levofloksacin imaju slabiji učinak na produljenje QT-intervalu u usporedbi s moksifloksacinom.

## Makrolidi

Makrolidi (azitromicin, klaritromicin i eritromicin) primjenjuju se najčešće za liječenje respiratornih i urogenitalnih infekcija. Azitromicin i klaritromicin podnose se dosta dobro te su s obzirom na isti spektar djelovanja gotovo potpuno zamijenili eritromicin. Najčešće su im nuspojave gastrointestinalne poput mučnine, povraćanja, boli u trbuhu i proljeva, a rjeđe se javljaju pankreatitis, tranzitorna kolestatska žutica i smetnje okusa (klaritromicin) (24). Pri dugotrajnoj primjeni visokih doza u liječenju infekcije s *Mycobacterium avium complex* opisani su tinitus, vrtoglavica i reverzibilni gubitak sluha (25). Slično fluorokinolonima u bolesnika starije dobi i žena postoji veći rizik od polimorfne ventrikularne tahikardije (*torsade de pointes*), a jedno novije istraživanje dovodi azitromicin u vezu s višim rizikom od smrti kardiovaskularnog uzroka, no prije svega u osoba s već postojećim kardiovaskularnim rizikom (26). Klaritromicin povisuje koncentraciju više lijekova koji se metaboliziraju u jetri s pomoću sustava CYP3A (citokrom P450). Kao i pri primjeni eritromicina ove interakcije mogu uzrokovati znatnu toksičnost, koja nije zamijećena kod azitromicina jer on ne veže niti inaktivira enzime CYP-450. S obzirom na minimalnu inhibiciju CYP3A4, radi se o najsigurnijem makrolidnom antibiotiku s obzirom na moguće interakcije.

## Vankomicin

Antibiotik s djelovanjem na metilicilin-rezistentne stafiloke i rezistentne enterokoke primjenjuje se uspješno više od 50 godina, ali se često povezuje s različitim nuspojavama. Osim osipa, vrućice i tranzitorne hematološke toksičnosti najvažnije i najopasnije su nefrotoksičnost i ototoksičnost (27). S obzirom na to

da se često primjenjuje za liječenje teških infekcija koje je katkad potrebno dulje liječiti (4 – 6 tjedana), poput apscesa mozga, endokarditisa, osteomijelitisa, nužno je mjerenje koncentracije antibiotika u serumu i prema potrebi modifikacija doze. Klinički najdramatičnija nuspojava jest *red man* sindrom, neimunosno posredovana reakcija koja se manifestira svrbežom i crvenilom s hipotenzijom ili bez nje, a ovisi o dozi i brzini primjene infuzije (28). Sporijom primjenom infuzije antibiotika obično se može izbjeći ova nuspojava. Lokalne reakcije poput flebitisa opisane su u 3 – 14% bolesnika koji su primali vankomicin.

## Kotrimoksazol

Najčešće nuspojave ove često primjenjivane kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima jesu mučnina, povraćanje, proljev, gubitak apetita i reakcije preosjetljivosti (29). Osip i Sweetov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatitoza) nakon primjene visokih doza kotrimoksazola nerijetko se vide u bolesnika sa sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS) s obzirom na to da se kotrimoksazol primjenjuje u liječenju pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jiroveci* (30). Tijekom primjene kotrimoksazola opisane su i druge različite kožne nuspojave poput *erythema exsudativum multiforme*, Stevens-Johnsonova sindroma, toksične epidermalne nekrolize, eritrodermijske psorijaze i gubitka noktiju. Važne su i hematološke nuspojave u obliku leukopenije, trombocitopenije, neutropenije i hipoprotrombinemije. Kod primjene visokih doza, osobito u bolesnika s bubrežnom disfunkcijom, zabilježene su hiponatremija i hiperkalemija. Od neuropsihijatrijskih manifestacija treba izdvojiti aseptički meningitis i akutnu psihozu tijekom liječenja u preporučenim dozama (31).

## Doksiciklin

Ovaj stari i provjereni antibiotik najčešće se primjenjuje u liječenju respiratornih i urogenitalnih infekcija, osobito u osoba alergičnih na beta-laktamske lijekove. Nerijetko uzrokuje mučninu i proljev, a rijetko osip, hepatitis i fotoosjetljivost. Proljev obično prestaje nakon završetka liječenja, ali je moguća i infekcija s *C. difficile*. U odraslih bolesnika može uzrokovati ulceracije i strikture jednjaka. One se klinički prezentiraju retrosternalnom boli koja se pojačava pri gutanju (32).

## Metronidazol i klindamicin

Ova dva antibiotika važna su zbog liječenja anaerobnih infekcija različitih organskih sustava. Zanimljivo je da se klindamicin povezuje s većom učestalošću postantimikrobnog proljeva uzrokovanog s *C. difficile*, koji se zatim liječi metronidazolom (33). Opisani su i slučajevi klostridijskog proljeva nakon primjene metronidazola. Najčešće nuspojave metronidazola jesu mučnina, povraćanje, proljev, pankreatitis i hepatitis. Pri sustavnoj primjeni pacijenti često navode

metalni okus u ustima. Treba ga primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom konvulzija, a opisane su i druge neuropsihijatrijske nuspojave u obliku glavobolje, sinkopa, vrtoglavica, smetenosti, ekscitacija i depresije.

Klindamicin relativno često uzrokuje alergijske reakcije poput osipa i vrućice, a rijetko *erythema multiforme* ili anafilaksiju. Vrlo često (u 20% bolesnika) pojavljuje se proljev, no češći je pri primjeni ovog antibiotika na usta. Nekad je bio glavni antibiotik koji se povezivao s pojavom klostridijskog enterokolitisa, a sada se češće viđa kod primjene amoksicilina i cefalosporina (zbog češće primjene beta-laktamskih antibiotika i izbjegavanja klindamicinskih nuspojava) (34).

### Linezolid

Linezolid je antibiotik koji se najčešće primjenjuje u liječenju teških infekcija uzrokovanih metilicilin-rezistentnim stafilokokom i vankomicin-rezistentnim enterokokom. Općenito se dobro podnosi, a najčešće su mu nuspojave gastrointestinalne. Zabilježene su glavobolja, vrtoglavica, hipertenzija, nesаница i osip (35). Najvažnija hematološka nuspojava je reverzibilna mijelosupresija s trombocitopenijom, anemijom ili pancitopenijom (36). Ova nuspojava javlja se obično nakon dva tjedna primjene lijeka, a najčešće se vidi trombocitopenija u čak 47% bolesnika. Stoga je pri dugotrajnom liječenju linezolidom potrebno često kontrolirati krvnu sliku. Budući da je linezolid neselektivni inhibitor monoaminoksidaze, njegova istodobna primjena sa serotonergičkim lijekovima može dovesti do vrućice, nemira, tremora i poremećaja svijesti (37). Toksičnost linezolida u području perifernih živaca karakterizirana je disestezijama u rukama i slabo je reverzibilna. Moguća je i optička neuropatija koja, ako se ne prekine primjena lijeka, može dovesti do težeg oštećenja vida. Opisana je i laktična acidoza sa smrtnim ishodom, kao i posteriorna reverzibilna leukoencefalopatija.

### Fosfomicin

Fosfomicin se može primijeniti jednokratno peroralno u liječenju akutnoga nekompliciranog cistitisa, a njegova parenteralna primjena ima osobito značenje u liječenju multirezistentnih ESBL-a (engl. *Extended Spectrum Beta-Lactamase*) uzročnika i *Klebsiella pneumoniae* – enterobakterija koje proizvode karbapenemazu (KPC). Njegova primjena povezuje se s pojavom proljeva, vaginitisa, mučnine i glavobolje s jednakom učestalošću kao kod drugih antibiotika za liječenje infekcija mokraćnog sustava. Opisani su rijetki slučajevi optičkog neuritisa i gubitka sluha, kao i slučajevi anafilaksije te klostridijskog proljeva (38).

### Kolistin

Kolistin je antibiotik od izuzetnog značenja u liječenju infekcija uzrokovanih gram-negativnim multirezistentnim

uzročnicima. Vrlo je učinkovit uz minimalne nuspojave. Iako nefrotoksičan, pri primjeni visokih doza (u 30 – 60% bolesnika) navedeno je oštećenje reverzibilno nakon prekidanja primjene lijeka (39). Ovaj je antibiotik i neurotoksičan, a to se može manifestirati neuromuskularnom blokadom i mišićnom slabosti sve do apneje. Ipak, opisan je samo jedan slučaj u 20 godina. Češće neurološke nuspojave su parestezije oko usana, jezika i ekstremiteta zbog periferne neuropatije. Bolesnici dobro podnose intraventrikularnu i intratekalnu primjenu.

## LITERATURA

1. Antibiotic Side Effects. St. Joseph's Hospital and Medical Center, Paterson, New Jersey, and Wright State University School of Medicine, Miami Valley Hospital, Dayton, Ohio. *Semin Respir Crit Care Med* 2000;21(1).
2. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L i sur. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600–7.
3. Yates AB. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. *Am J Med* 2008;121:572–6.
4. Lyn RY. A perspective on penicillin allergy. *Arch Intern Med* 1992;152:930–7.
5. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(5):693.e1–14.
6. Snavely SR, Hodges GR. The neurotoxicity of antibacterial agents. *Arch Intern Med* 1984;101:92–104.
7. Sutter R, Ruegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology* 2015;85:1332–41.
8. FDA Drug Safety Communication: Cefepime and risk of seizure in patients not receiving dosage adjustments for kidney impairment, June 26, 2012. Dostupno na: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm309661.htm>. Datum pristupa: 21.6.2017.
9. Calandra G, Lydick E, Carrigan J i sur. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: Experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1997;157:1421–8.
10. Thong BY-H. Update on the Management of Antibiotic Allergy. *Allergy, Asthma & Immunology Research* 2010;2:77–86.
11. Gillies M, Ranakusuma A, Hoffmann T, i sur. Common harms from amoxicillin: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials for any indication. *CMAJ* 2015;187:21–31.
12. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. *N Engl J Med* 1994;330:257–62.
13. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaeppler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudo-lithiasis in children. *Lancet* 1988;2:1411–3.
14. Appel GB, Neu HC. The nephrotoxicity of antimicrobial agents (first of three parts). *N Engl J Med* 1977;296:663–70.

15. Kerr RO, Cardamone J, Dalmasso AP i sur. Two mechanisms of erythrocyte destruction in penicillin-induced hemolytic anemia. *N Engl J Med* 1972;287:1322–5.
16. Nichols RL, Wikler MA, McDevitt JT i sur. Coagulopathy associated with extended-spectrum cephalosporins in patients with serious infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:281–5.
17. Gilbert DN, Leggett JE. Aminoglycosides. U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Saunders 2015.
18. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC i sur. Nephrotoxicity of vancomycin alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:679–87.
19. Govaerts PJ, Claes PH, DeHeyring PHV i sur. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Toxicol Lett* 1990;52:227–51.
20. Snavely SR, Hodges GR. The neurotoxicity of antibacterial agents. *Ann Intern Med* 1984;101:92–104.
21. Norrby SR. Central nervous system toxicity. U: Hooper DC, Rubinstein E (ur.). *Quinolone Antimicrobial Agents*. Washington, D.C. ASM Press 2003;461–5.
22. Etminan M, Forooghian F, Brophy JM i sur. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA* 2012;307:1414–9.
23. Yap YG, Camm AJ. QT prolongation with quinolone antimicrobial agents. U: Hooper DC, Rubinstein E (ur.). *Quinolone Antimicrobial Agents* Washington, D.C. ASM Press 2003;421–40.
24. Chandrupatla S, Demetris AJ, Rabinovitz M. Azithromycin-induced intrahepatic cholestasis. *Dig Dis Sci* 2002;47:2186–8.
25. Kolkman W, Groeneveld JH, Baur HJ i sur. Ototoxicity induced by clarithromycin. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1743–5.
26. Ray WA, Murray KT, Hall K. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *New Engl J Med* 2012;366:1881–90.
27. Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a re-evaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;53:483–6.
28. Wallace MR, Mascolo JR, Oldfield EC. Red man syndrome: incidence, etiology and prophylaxis. *J Infect Dis* 1991;164:1180–5.
29. Cribb AE, Lee BL, Trepanier LA i sur. Adverse reactions to sulphoamide and sulphonamide-trimethoprim antimicrobials: clinical syndromes and pathogenesis. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1996;15:9–50.
30. van der Ven AJ, Koopmans PP, Vree TB i sur. Adverse reaction to cotrimoxazole in HIV infection. *Lancet* 1991;338:431–3.
31. Capra C, Monza GM, Meazza G, Ramella G. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced aseptic meningitis: Case report and literature review. *Intensive Care Med* 2000;26:212–4.
32. Joshi N, Miller DQ. Doxycycline revisited. *Arch Intern Med* 1997;157:1421–8.
33. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis: A prospective study. *Ann Intern Med* 1974;81:429–33.
34. Owens R, Donskey CJ, Gaynes RP i sur. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46:S19–S31.
35. Zyvox® (linezolid) [package insert]. Pharmacia and Upjohn Company. New York, 2012.
36. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB i sur. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2723–6.
37. Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy* 2007;27:1189–97.
38. Raz R. Fosfomycin: an old-new antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:4–7.
39. Pogue JM, Lee J, Marchaim D i sur. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis* 2011;53:879–84.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Dr. sc. Vladimir Krajinović, dr. med.  
specijalist infektolog, supspecijalist intenzivne  
medicine

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“,  
Mirogojska cesta 8, 10000 Zagreb;  
e-mail: vkrajinovic@bfm.hr

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

1. 5. 2017./May 1, 2017

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

8. 5. 2017./May 8, 2017

