

Anna Dziedzic¹, Sylwia Leks-Sadowska¹, Justyna Chronowska¹,
Andrzej Madej²

1. Szpital Zakonu Bonifratrów w Katowicach, Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałami: Diagnostyki Kardiologicznej i Diabetologii
2. Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej

FLUROCHINOLONY. BEZPIECZEŃSTWO TERAPII

Autor korespondencyjny:

Anna Dziedzic, Szpital Zakonu Bonifratrów w Katowicach,
Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałami: Diagnostyki Kardiologicznej i Diabetologii,
ul. ks. Leopolda Markiefki 87, 40-211 Katowice
e-mail: dziedzic.ania90@gmail.com

Streszczenie

Fluorochinolony (m.in. ciprofloksacyna, moksyflokscyna, lewofloksacyna, gemifloksacyna) są antybiotykami skutecznymi, powszechnie stosowanymi i o szerokim spektrum aktywności bakteriobójczej. Znajdują zastosowanie m.in. w zakażeniach układu oddechowego, układu moczowego, skóry i tkanki podskórnej, a nawet miejscowo w okulistyce. Niestety powodują szereg efektów ubocznych. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) informuje, że działania niepożądane fluorochinolonów przeważają nad korzyściami wynikającymi z ich zastosowania u chorych z ostrym zapaleniem zatok, ostrym zapaleniem oskrzeli i niepowikłanym zakażeniem układu moczowego. Poza znanymi od dawna działaniami ubocznymi fluorochinolonów, takimi jak tendinopatia, zapalenie i zerwanie ścięgien piętowych (Achillesa), powikłania żołądkowo-jelitowe, zakażenie, zapalenie jelit i biegunka *Clostridium difficile*, powikłania dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (neurotoksyczność), hepatotoksyczność, hipo- i hiperglikemia oraz zaburzenia rytmu serca (m.in. *torsade de pointes*) i nagły zgon sercowy jako konsekwencja wydłużenia odstępu QT elektrokardiogramu – zwraca się uwagę na nowe, czyli neuropatie, a wśród nich najcięższą postać – zespół Guillaina-Barrégo.

Słowa kluczowe: fluorochinolony, neuropatia, zakażenie, zespół Guillaina-Barrégo

Wprowadzenie

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) informuje, że działania niepożądane fluorochinolonów przeważają nad korzyściami wynikającymi z ich zastosowania u chorych z ostrym zapaleniem zatok, ostrym zapaleniem oskrzeli i niepowikłanym zakażeniem układu moczowego. U pacjentów z tymi schorzeniami fluorochinolony powinny być podawane dopiero po wyczerpaniu alternatywnych form leczenia [1].

Ayad K. Ali opisał ryzyko powstania neuropatii obwodowej i zespołu Guillaina-Barrégo w związku ze stosowaniem fluorochinolonów. Przedmiotem badań był zbiór przypadków zarejestrowanych w latach 1997–2012 w Systemie Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (Adverse Event Reporting System, FAERS), u których zidentyfikowano znamiennej zależność między zażywaniem fluorochinolonów a wyżej wymienionymi zaburzeniami. Wśród 46 257 osób, u których odnotowano skutki uboczne wynikające ze stosowania wspomnianej grupy antybiotyków, u 539 zdiagnozowano neuropatię obwodową, natomiast u 9% z nich – najcięższą postać zaburzeń neuronu obwodowego, czyli zespół Guillaina-Barrégo. Wśród badanych chemioterapeutyków (ciprofloksacyna, lewofloksacyna, moksyflokscyna, norfloksacyna, ofloksacyna) największe ryzyko wystąpienia polineuropatii miało miejsce w przypadku stosowania ciprofloksacyny i lewofloksacyny, natomiast za wystąpienia zespołu Guillaina-Barrégo najczęściej odpowiedzialna była ciprofloksacyna [2].

Fluorochinolony – podstawowe informacje

Mechanizm działania

Fluorochinolony, zwane inhibitorami gyrazy, działają bakteriobójczo poprzez hamowanie syntezy DNA w komórkach bakterii. Odbywa się to poprzez inhibicję aktywności topoizomeraz DNA: topoizomerazy typu II (gyraza DNA) i topoizomerazy typu IV. Enzymy te odpowiedzialne są za replikację, transkrypcję, a także naprawę i rekombinację DNA bakterii. Skutkiem tego mechanizmu jest zahamowanie tworzenia kompleksu między DNA a gyrazą DNA i topoizomerazą typu IV. Aktywność tych leków wobec bakterii Gram (-) związana jest z inhibicją gyrazy DNA, a wobec Gram (+) – z inhibicją topoizomerazy [3]. Co ważne, dopiero przy stężeniach co najmniej stukrotnie wyższych niż konieczne do zahamowania enzymów bakteryjnych, inhibitory gyrazy działają na topoizomerazy eukariotyczne [4].

Podział fluorochinolonów

Z uwagi na odmienną budowę chemiczną oraz aktywność przeciwbakteryjną, fluorochinolony dzielimy na cztery generacje:

I generacja – niefluorowane, np. kwas naliksydowy, kwas piperydowy. Straciły w dużej mierze na znaczeniu z uwagi na zagrażające życiu działanie kardio- i hepatotoksyczne. Te rzadkie działania niepożądane zostały dostrzeżone dopiero przy powszechnym użyciu tych substancji, już po ich zarejestrowaniu.

II generacja – np. ciprofloksacyna, ofloksacyna;

III generacja – np. lewofloksacyna;

IV generacja – np. moksyflokscyna. Do tej generacji zaliczamy także nowe antybiotyki: delafloksacynę i finafloksacynę.

Każda kolejna generacja wykazuje zwiększone działanie bakteriobójcze wobec bakterii Gram (+) przy stosunkowo podobnej aktywności wobec bakterii Gram (-) [3,5].

Wskazania do stosowania

Tak szerokie spektrum działania daje wielopoziomowe możliwości terapeutyczne. Do fluorochinolonów rekomendowanych w szpitalnym receptariuszu należą: ciprofloksacyna, lewofloksacyna, moksyflokscyna oraz norfloksacyna. Wskazania do stosowania w poszczególnych sytuacjach klinicznych przedstawia tabela 1:

Tabela 1. Podział fluorochinolonów oraz wskazania do stosowania

Generacja	Przykładowi przedstawiciele	Najważniejsze wskazania
I	Kwas naliksydowy, kwas piperydowy	Ostre i przewlekłe zakażenie dolnych dróg moczowych; zakażenie pochwy
II	Ciprofloksacyna, ofloksacyna	Odmiedniczkowe zapalenie nerek; zapalenie gruczołu krokowego; zapalenie otrzewnej; zakażenie tkanek miękkich (stopa cukrzycowa); szpitalne zapalenie płuc; zaostrzenie POChP; miejscowo w okulistyce (ofloksacyna)
III	Lewofloksacyna	Zapalenie płuc (szczególnie o etiologii atypowej – <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>), zaostrzenie POChP (z wyjątkiem <i>Pseudomonas aeruginosa</i>), przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego, powikłane zakażenia dróg moczowych, powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
IV	Moksyflokscyna	Pozaszpitalne zapalenie płuc u pacjentów uczulonych na antybiotyki beta-laktamowe; pozaszpitalne zapalenie płuc o bardzo ciężkim przebiegu, zaostrzenie POChP

Działania niepożądane

Do najczęstszych skutków ubocznych stosowania fluorochinolonów zalicza się nudności, biegunkę oraz osutkę. Do rzadszych: kaszel, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, szczególnie ryzyko hipoglikemii (moksyflokscyna), małopłytkowość, zaburzenia czynności nerek i wątroby, tendinopatie, w tym zerwanie ścięgna Achillesa, wydłużenie odstępu QT (moksyflokscyna), co może doprowadzić do *torsade de pointes* czy migotania komór, zaostrzenie *myasthenia gravis*, zaburzenia dotyczące OUN (w tym napad padaczkowy i psychozę), obustronne zapalenie błony naczyniowej oka, odklejenie siatkówki oka, fałszywie dodatnie badanie moczu w kierunku opioidów, zapalenie okrężnicy typu *Clostridium difficile* [3,7,8,9,10,11].

Zastosowanie tej grupy antybiotyków u dzieci zostało ograniczone, gdyż w badaniach wykazano, że u młodych zwierząt uszkodzają one chrząstkę wzrostową, powodując – na ogół nieodwracalną – artropatię. Z czasem opublikowano inne doniesienia dotyczące stosowania fluorochinolonów u dzieci, m.in.: w leczeniu zakażeń ciężkich lub opornych na inne leki, w profilaktyce oraz leczeniu empirycznym zakażeń u chorych z neutropenią oraz w skojarzonej terapii zakażeń prątkami opornymi na wiele leków przeciwgruźliczych – wówczas nie zarejestrowano przypadków artropatii, a działania niepożądane związane z układem mięśniowo-szkieletowego były umiarkowanie nasilone i odwracalne. Obecnie najważniejsze wskazania do zastosowania tej grupy chemioterapeutyków u najmłodszych pacjentów obejmują m.in.: kontakt z rozpylonymi laseczkami lub zarodnikami wąglika, zakażenie układu moczowego wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa* lub inne bakterie Gram (-) odporne na wiele antybiotyków, zaostrzenia objawów płucnych u chorych na mukowiscydozę skolonizowanych przez *P. aeruginosa*, których można leczyć ambulatoryjnie [12].

Fluorochinolony mogą prowadzić także do powstawania reakcji fotouczulających, wśród których wyróżniamy dwa typy: fotoalergiczne oraz fototoksyczne. Te pierwsze inicjują zależną od limfocytów T odpowiedź immunologiczną. Wykazano, że pod wpływem promieni UV dochodzi do powstania kompleksu między fluorochinolonami a komórkami Langerhansa. Z kolei tak powstały kompleks staje się antygenem dla limfocytów T i generuje odpowiedź immunologiczną. Klinicznie objawia się to stanami zapalnymi skóry lub martwicą naskórka. Natomiast reakcje fototoksyczne cechuje złożony, wieloczynnikowy mechanizm działania, w którym główną rolę odgrywają wolne rodniki. Struktury, które są najbardziej narażone na działanie fototoksyczne to narząd wzroku i skóra. Największy potencjał fotouczulający posiadają enoksacyna oraz lomeflokscyna [20].

Wartym bliższego przyjrzenia się skutkiem ubocznym ze strony fluorochinolonów jest degeneracja kolagenu. Mechanizm działania tego zjawiska opiera się na nasileniu syntezy oraz aktywności metaloproteinaz 1, 2 i 13 (co skutkuje degeneracją włókien kolagenu I), a jego manifestacją kliniczną są tendinopatie,

zapalenie, a nawet zerwanie ścięgien piętowych (Achilleś). Powikłania te dotyczą wszystkich antybiotyków z grupy chinolonów [21].

Wśród tych licznych działań niepożądanych wynikających ze stosowania tej grupy chemioterapeutyków w ostatnim czasie szczególną uwagę zwraca się na neuropatię, ponieważ trwałe i bardzo uporczywe dolegliwości związane z tym schorzeniem mogą przeważać nad korzyściami płynącymi ze stosowania fluorochinolonów.

Terminem neuropatia obwodowa lub polineuropatia określamy stan uogólnionego wieloogniskowego uszkodzenia neuronu obwodowego, przejawiający się ubytkowymi zespołami czuciowymi i ruchowymi. Wśród objawów dotyczących pierwszego z wymienionych rodzajów neuropatii wyróżnia się m.in.: uczucie pieczenia ciała, drętwienie, ból, osłabienie odruchów i czucia dotyku. Symptomy charakteryzujące neuropatię motoryczną to: osłabienie siły mięśniowej, problemy z poruszaniem się, koordynacją ruchową, a nawet z oddychaniem [13].

Fluorochinolony a neuropatia

Według raportu FDA z lutego 2016 r., opracowanego na podstawie przeglądu bezpieczeństwa z 2013 r., z lekami tymi wiąże się ryzyko wystąpienia potencjalnie trwałych działań niepożądanych – w postaci uszkodzeń układu mięśniowo-szkieletowego (ścięgna, mięśnie, stawy) i zaburzeń funkcjonowania OUN. Skala tych powikłań potencjalnie może być tak duża, że zostały one umieszczone w tzw. *black box warning* – ostrzeżeniu wyróżnionym czarną ramką na ulotce dla pacjenta. Na podstawie raportów postmarketingowych zarejestrowano przypadki trwałych uszkodzeń, wynikających wyłącznie ze stosowania fluorochinolonów. Działania te wystąpiły w ciągu kilku godzin do kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia, a skutki uboczne utrzymywały się średnio 14 miesięcy (w rekordowym przypadku – nawet 9 lat) po odstawieniu leku. Pacjenci powinni zostać poinstruowani przez lekarzy i farmaceutów o działaniach niepożądanych oraz o konieczności zgłaszania zaobserwowanych podejrzanych objawów, do których przede wszystkim możemy zaliczyć: nietypowy ból ścięgien lub stawów, osłabienie mięśni, mrowienie, uczucie kłucia, drętwienie, halucynacje, lęki czy splątanie [14,15]

Jacquelyn K. Francis i Elizabeth Higgins opisały przypadek 57-letniej kobiety z objawami dyzurycznymi, u której zastosowano ciprofloksacynę w dawce 250 mg 2 razy na dobę przez 5 dni. Około 2–3 dni po zakończeniu antybiotykoterapii pojawił się niespecyficzny ból. Kobieta już od dwóch lat cierpi z powodu wynikającej z zastosowania fluorochinolonu neuropatii, obejmującej kończyny dolne, objawiającej się wędrującym bólem o charakterze kłującym, promieniującym do pośladków oraz stóp. Chora została poddana szeregom testów i badań, by wyjaśnić przyczynę zgłaszanych dolegliwości –

otrzymane wyniki nie ujawniły schorzenia, które mogłoby charakteryzować się wspomnianymi objawami. Dolegliwości bólowe są na tyle przykre i utrudniają codzienne funkcjonowanie do tego stopnia, że pacjentka musi stosować amitryptylinę w dawce 20 mg raz na dobę [16].

Inne pojedyncze przypadki dotyczące zależności między stosowaniem fluorochinolonów i wystąpieniem neuropatii obwodowej opisano w *British Medical Journal* z 1995 r. Pierwszy z nich dotyczy 30-letniej kobiety z objawami zakażenia układu moczowego, u której jako lek pierwszego rzutu włączono ciprofloksacynę w standardowej dawce 2 razy 500 mg przez 6 dni. W trakcie stosowania chemioterapeutyku zaobserwowano pojawienie się objawów grypopodobnych wraz z towarzyszącym bólem głowy. Dwa miesiące później u pacjentki ponownie wdrożono ciprofloksacynę (z uwagi na wykonanie histerosalpingografii) – po 30 minutach od przyjętej dawki pojawiły się wyżej wymienione symptomy, jednakże dołączyły do nich też dużo bardziej niepokojące: trudności w oddychaniu, uczucie słabości, zawroty głowy, a dodatkowo silny ból mięśni nasilający się w trakcie poruszania. Po około 9 godzinach dokuczliwe zaburzenia ustąpiły bez pozostawienia trwałych uszczerbków [17].

Drugi przypadek dotyczy 74-letniego mężczyzny, także cierpiącego z powodu zakażenia układu moczowego. I tutaj zastosowano ciprofloksacynę (2 razy 200 mg), lecz w formie dożylniej. U tego chorego wystąpiły bolesne zaburzenia czucia, początkowo obejmujące głowę, a później rozprzestrzeniające się na tułów i kończyny dolne. Po przejściu na terapię doustną nie odnotowano tego typu reakcji [17].

Jay S. Cohen zebrał dane od członków stron internetowych utworzonych dla osób z powikłaniami po zastosowaniu fluorochinolonów. W przeciwieństwie do wcześniejszych doniesień opisywanych w tym artykule, że zdarzenia neuropatii obwodowej związanej z fluorochinolonami są łagodne i krótkotrwałe, tutaj u 36 spośród 45 badanych przebieg neuropatii był ciężki i dotyczył dolegliwości wielonarządowych. Objawy trwały ponad 3 miesiące u 71% przypadków, a u 58% – ponad rok. Neuropatia rozwinęła się w ciągu 24 godzin od zastosowania leku u 15 chorych (33%), w ciągu 72 godzin – u 26 (58%), w ciągu tygodnia – u 38 (84%). Najczęściej badani przyjmowali lewofloksacynę (n=33), następnie ciprofloksacynę (n=11), ofloksacynę (n=6), lomefloksacynę (n=1) i trovafloksacynę (n=1) [18].

Podsumowanie

Przedstawione wyżej badania oraz opisy przypadków wskazują na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem fluorochinolonów a wystąpieniem zaburzeń pod postacią neuropatii obwodowej. W Polsce fluorochinolony, według sprawozdania Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków, w latach 2009–2013 w 31 szpitalach pilotażowych stanowiły aż 22%

wszystkich stosowanych grup antybiotyków. Najczęściej stosowana była ciprofloksacyna (85%). Przy ordynowaniu leków tej grupy należy rozważyć, czy faktycznie korzyści terapeutyczne przewyższają ryzyko związane z wystąpieniem trwałych skutków ubocznych, szczególnie polineuropatii. Nie powinny być one traktowane jako leczenie pierwszego wyboru, co często ma miejsce przy zakażeniach układu moczowego [19]. Należy wdrażać inhibitory gyrazy dopiero, gdy inne formy leczenia przeciwbakteryjnego zawiodą.

Bibliografia

1. *FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together*, 5.12.2016. US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm> [dostęp: 26.07.2017].
2. Ali AK. *Peripheral neuropathy and Guillain-Barré syndrome risks associated with exposure to systemic fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis*. *Ann Epidemiol.* 2014; 24: 279–285.
3. Beberok A, Buszman E. *Bezpieczeństwo stosowania fluorochinolonów w aspekcie niepożądaných reakcji fotouczulających*. *Farm Przegl Nauk.* 2009; 4: 33–38.
4. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, et al. *Farmakologia i toksykologia*. Elsevier, Wrocław 2013; 871.
5. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, et al. *Farmakologia i toksykologia*. Elsevier, Wrocław 2013; 869.
6. Hryniewicz W, Ozorowski T. *Szpitalna lista antybiotyków – propozycja kierowana do szpitali*, 09.11.2011. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/szpitalna/szpitalna-lista-okl-cala.pdf> [dostęp: 26.07.2017].
7. Baden LR, Horowitz G, Jacoby H, et al. *Quinolones and false-positive urine screening for opiates by immunoassay technology*. *JAMA.* 2001; 286: 3115–3119.
8. Chou HW, Wang JL, Chang CH, et al. *Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan*. *Clinical Infectious Diseases.* 2013; 57: 971–980.
9. Johansen ME, Lundgren JD, Jensen JU, et al. *The potential of antimicrobials to induce thrombocytopenia in critically ill patients: data from a randomized controlled trial*. *Plos One.* 2013; 10.1371/journal.pone.0081477.
10. *Medycyna praktyczna. Indeks mp.pl. Cyprofloksacyna*. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=952> [dostęp: 26.07.2017].
11. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, et al. *Farmakologia i toksykologia*. Elsevier, Wrocław 2013; 872.
12. *Stosowanie fluorochinolonów u dzieci. Aktualne (2006) stanowisko Amerykańskiej Akademii Pediatrii*, 12.04.2007. *Medycyna Praktyczna*. <http://www.mp.pl/artykuly/31732,ostosowanie-fluorochinolonow-u-dzieciaktualne-2006-stanowisko-amerykanskiej-akademii-pediatrii> [dostęp: 26.07.2017].
13. *Peripheral neuropathy fact sheet*, 19.09.2012. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. http://www.ninds.nih.gov/disorders/peripheralneuropathy/detail_peripheralneuropathy.htm [dostęp: 26.07.2017].

14. *FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects*, 26.02.2016. US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm> [dostęp: 26.07.2017].
15. *Fluorochinolony – FDA ostrzeża*. Mgr.farm. <http://mgr.farm/content/fluorochinolony-fda-ostrzeza> [dostęp: 26.07.2017].
16. Francis JK, Higgins E. *Permanent peripheral neuropathy: a case report on a rare but serious debilitating side-effect of fluoroquinolone administration*. J Investig Med High Impact Case Rep. 2014; 10.1177/2324709614545225.
17. Zehnder D, Hoigné R, Neftel AK, et al. *Painful dysaesthesia with ciprofloxacin*. BMJ. 1995; 310: 1204.
18. Cohen JS. *Peripheral neuropathy associated with fluoroquinolones*. Ann Pharmacother. 2001; 35: 1–7.
19. Sapa J. *Farmakoterapia zakażeń układu moczowego (cz. II)*, 07.03.2007. Puls Medycyny. <http://pulsmedycyny.pl/2580769,21935,farmakoterapia-zakazen-ukladu-moczowego-cz-ii> [dostęp: 26.07.2017].
20. Beberok A, Buszman E. *Bezpieczeństwo stosowania fluorochinolonów w aspekcie niepożądanych reakcji fotouczulających*. Farm Przegł Nauk. 2009; 4: 33–38. http://fpn.sum.edu.pl/archiwum/publikacje/2009/publikacja5_nr4_2009.pdf [dostęp: 26.07.2017].
21. Borawski J, Łabij-Reduta B, Żółtko J, et al. *Antybiotyki fluorochinolonowe – tradycyjne, niepostrzegane i nowe działania niepożądane*. Post N Med 2017; 8: 434–439. <http://www.czytelniamedyczna.pl/6048,antybiotyki-fluorochinolonowe-tradycyjne-niepostrzegane-i-nowe-dzialania-niepoz.html> [dostęp: 26.07.2017].

Fluoroquinolones: safety of therapy

Abstract

Fluoroquinolones (i.e. ciprofloxacin, moxifloxacin, levofloxacin, gemifloxacin) are effective, commonly used broad-spectrum antibacterial drugs. They are used in infections of the respiratory system, urinary tract, skin, and subcutaneous tissue and, even topically in ophthalmology. Unfortunately, they cause many adverse effects. The US Food and Drug Administration (FDA) states that their adverse effects outweigh the benefits of using them in patients with acute sinusitis, acute bronchitis, and uncomplicated urinary tract infection. The well-known adverse effects of fluoroquinolones include Achilles tendinopathy, tendon rupture, gastrointestinal complications, *Clostridium difficile* infection, central nervous system dysfunction, hepatotoxicity, hypoglycemia and hyperglycemia, QT interval prolongation, cardiac arrhythmia (including *torsade de pointes*) and sudden cardiac death. Nowadays, attention is drawn to neuropathies, the most severe of which is Guillain-Barré syndrome.

Key words: fluoroquinolones, neuropathy, infection, Guillain-Barré syndrome