



فلوروکینولون‌ها: بررسی عوارض جانبی

دکتر مجتبی سرکندی

اما مرتبط با تغییرات رشته‌های کلاژن به دنبال تغییرات در تنظیم متالوپروتئینازهای ماتریسی در ارتباط با پارگی غیرترومایی می‌باشد (۹). اگرچه برخی از عوامل خطر برای پارگی تاندون از جمله افزایش سن، جنس مذکر، چاقی، دیابت، مصرف کورتیکواستروئید و ورزش‌های تفریحی شناسایی شده‌اند (۱۰-۱۲)، درک بیشتر عوامل خطر برای شناسایی افراد در معرض خطر و به حداقل رساندن صدمه ناخواسته لازم است.

در سال ۱۹۹۵، سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برچسب فلوروکینولون را با اختار در مورد احتمال پارگی تاندون، به روز کرد و به دنبال آن در سال ۲۰۰۸، دستور قرارداد یک هشدار «جعبه سیاه» روی برچسب این محصولات را داد (۱۳). در ماه مه سال ۲۰۱۶، FDA به بررسی عوارض جانبی غیرفعال کننده و بالقوه غیرقابل برگشت فلوروکینولون‌ها پرداخت که منجر به محدودیت در استفاده از آن‌ها در عفونت‌های کمتر شدید سینوزیت حاد، برونشیت حاد و عفونت‌های

آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولونی به صورت وسیع برای درمان طیف گسترده‌ای از عفونت‌ها، از جمله عفونت‌های سیستم‌های تنفسی، ادراری و دستگاه گوارش، با تنوع در شیوع تجویز و کاربرد در سیستم‌های مختلف درمانی استفاده می‌شوند (۱). با این حال، فلوروکینولون‌ها عوارض جانبی مهمی را به وجود می‌آورند، یکی از این عوارض پارگی تاندون است که به عنوان مورد بسیار نادر با شیوع کمتر از ۱ در هر ۱۰,۰۰۰ بیمار ذکر شده است (۲,۳). پارگی تاندون به صورت پارگی کامل یا جزئی بروز می‌یابد و هم بر توانایی عملکردی و هم کیفیت زندگی با درمان که معمولاً شامل جراحی تهاجمی می‌باشد، تأثیر می‌گذارد (۴,۵). شیوع پارگی تاندون در جمعیت عمومی با توجه به محل تاندون متغیر است، برآورد می‌شود که پارگی تاندون آشیل و پارگی تاندون دوسر (Biceps) به ترتیب ۴/۷ تا ۵۵/۲ و ۲/۶ تا ۵/۴ در هر صد هزار نفر در سال می‌باشد (۸-۶). مکانیسم پارگی تاندون ناشی از فلوروکینولون نامشخص است،

دستگاه ادراری غیر پیچیده در صورت وجود گزینه‌های درمانی دیگر شد (۱۴). کمیته ارزیابی خطر فارماکوویزیلانس آژانس اروپایی داروها (EMA) نیز در سال ۲۰۱۷ به بررسی اثرات جانبی فلوروکینولون‌ها برای تعیین نیاز به هرگونه محدودیت در کاربرد این داروها پرداخت که برای مشخص کردن خطر ابتلا به چنین واکنش‌هایی به داده‌های بعدی نیاز دارد (۱۵). در حالی که خطر پارگی تاندون به رسمیت شناخته شده اما میزان گزارش شده آن با خطر نسبی بین ۱/۹ تا ۵/۳ برابر افزایش خطر، همراه با اطلاعات محدود در مورد خطر مطلق، متناقض است (۲۱-۱۶).

سمیت بالقوه این عوامل هنگامی که استفاده بالینی از چند داروی این گروه به دلیل عوارض جانبی نادر اما جدی که تنها پس از بازاریابی تشخیص داده شده بود، متوقف گردید، توجه زیادی به آن‌ها جلب کرد. برخی از این موارد، عبارتند از: تمافلوکسازین (temafloxacin)، به‌خاطر سندروم اورمیک همولیتیک، ترووافلوکسازین (trovafloxacin)، به دلیل سمیت کبدی یا گاتیفلوکسازین (gatifloxacin)، به دلیل هیپوگلیسمی. سمیت نوری شدید [به‌عنوان مثال، کلینافلوکسازین (clinafloxacin)] یا افزایش QT با چند کینولون دیگر [به‌عنوان مثال، اسپارفلوکسازین (sparfloxacin) و گرپافلوکسازین (grepafloxacin)] مشکل ایجاد کرده است.

با داروهای مورد استفاده کنونی مانند سیپروفلوکسازین (ciprofloxacin)، لووفلوکسازین (levofloxacin) و موکسیفلوکسازین (moxifloxacin) نیز میزان بروز عوارض جانبی

بسیار شبیه بقیه کینولون‌ها می‌باشند و اغلب عوارض جانبی آن‌ها به لحاظ شدت از خفیف تا متوسط و خود محدودکننده هستند (شکل ۱). با این حال، درمان با این فلوروکینولون‌ها نیز با برخی از خطرات خاص همراه است و باید منافع و مضار قبل از تجویز دارویی مورد بررسی و سنجش قرار گیرد. ایمنی و تحمل این عوامل از زمان عرضه آن‌ها چند بار مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۲۷-۲۲). در این مقاله، به سه کینولون پرکاربرد، سیپروفلوکسازین، لووفلوکسازین و موکسیفلوکسازین پرداخته می‌شود. این ترکیبات در موقعیت ۶ هسته کینولون، فلور دارند و اغلب با نام فلوروکینولون‌ها شناخته می‌شوند، اما از آن‌جا که کینولون‌های غیرفلوره قوی مانند نمونوکسازین (nemonoxacin) در مرحله رشد بالینی قرار دارند (۲۸)، به نظر می‌رسد استفاده از اصطلاح کینولون‌ها به جای فلوروکینولون‌ها برای این گروه از داروها اشکالی نداشته باشد، بنابراین، در این مقاله گاهی اوقات از کینولون‌ها استفاده شده است.

۱ - دستگاه گوارش

سوء هاضمه، تهوع، استفراغ، اسهال و سایر واکنش‌های دستگاه گوارش از جمله عوارض جانبی‌ای هستند که اغلب در طول درمان با کینولون‌ها ثبت شده‌اند. در مقایسه با سایر داروهای ضد میکروبی که به‌طور گسترده استفاده می‌شوند (به‌عنوان مثال، پنی‌سیلین‌ها یا سفالوسپورین‌ها)، بروز اسهال بسیار کم است. در طول کارآزمایی‌های بالینی با کینولون‌های جدیدتر، اسهال تقریباً در ۴-۶ درصد رخ داده است.

اسهال وابسته به کلستریدیوم دیفیسیل یک خطر

افزایش زودگذر سطح آمینوترانسفراز همراه باشد، اما آسیب جدی حاد کبدی شایع نیست و خطر بسیار نادری می‌باشد. این واکنش‌های کبدی را اصطلاحاً ایدیوسنکراتیک (idiosyncratic) می‌نامند و دلالت بر آن دارد که عوارض جانبی را نمی‌توان از نتایج آزمایش پیش‌بالینی سم‌شناسی پیش‌بینی کرد و از طریق یک واکنش ایمنولوژیک یا در پاسخ به تشکیل متابولیت‌های کبدی رخ می‌دهند. از آنجا که این واکنش‌های جانبی نادر هستند، ممکن است با تأخیر همراه باشند و می‌تواند مجموعه‌ای از ضایعات کبدی را ایجاد کنند که آینه بیماری کبدی را دارند، ایجاد علت این بیماری معمولاً دشوار است. صدمات حاد کبدی با داروهای ضد میکروبی (به‌عنوان مثال، با کوآموکسی‌کلاو، کوتریموکسازول و فلوکساسیلین) مشاهده شده است. واکنش‌های سمی کبدی در رابطه با درمان با ماکرولیدها، تتراسیکلین‌ها و فلوروکینولون‌ها بسیار نادر هستند و فقط از طریق مطالعات در مقیاس بزرگ قابل شناسایی هستند (۳۲). آزمایش‌های فارماکوژنتیک نویدبخش درک بهتر مکانیسم‌های مربوط به سمیت کبدی می‌باشند. از بین ۲/۸۶ میلیون دوره درمان آنتی‌بیوتیکی، در کل ۱۴۴ بیمار سرپایی (میانگین سنی ۷۷ سال) در مدت ۳۰ روز پس از دریافت نسخه برای یکی از داروهای ضدباکتریایی (موکسیفلوکساسین، لووفلوکساسین، سپیروفلوکساسین، سفوروکسیم آکستیل یا کلاریترومایسین)، به‌علت آسیب حاد کبد در بیمارستان بستری شده‌اند. بیماران با سابقه ابتلا به بیماری کبدی از مطالعه حذف شدند، زیرا تصور می‌شود بیماری‌های کبدی بیماران را در

مهم در ارتباط با درمان ضد میکروبی است. علاوه بر قرار گرفتن در معرض داروهای ضد میکروبی و سموم سویه‌های *C. difficile*، عوامل میزبان مانند بالارفتن سن نیز نقش مهمی در ایجاد عفونت با این باسیل بی‌هوازی دارند. شدت علائم عفونت *C. difficile* از اسهال خفیف گرفته تا کولیت پسودوممبران تهدیدکننده است. ظهور سویه‌های بسیار ویرولان *C. difficile* یک خطر قابل ملاحظه بیمارستانی است. از سویه‌های بسیار مورد توجه، سویه ویرولان *C. difficile* به‌عنوان North American Pulsed PCR ribotype 027 و Field type 1 (NAP1) (i.e., BI/NAP1/027 or NAP-1/027) به‌خاطر مقاومت بالای آن نسبت به کینولون می‌باشد. به نظر می‌رسد که مقاومت کینولون در این سویه‌ها عمدتاً نتیجه یک استخلاف اسید آمینه منفرد (Thr82 to Ile) در DNA Gyrase می‌باشد (۲۹). پپین (Pepin) و همکارانش گزارش دادند که فلوروکینولون‌ها آنتی‌بیوتیک‌هایی هستند که به شدت با اسهال ناشی از *C. difficile* در بیماران بیمارستان‌های کبک ارتباط دارند (ژانویه ۲۰۰۳ تا ژوئن ۲۰۰۴) (۳۰). با این وجود، علاوه بر استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، عوامل خطر مهم دیگری نیز وجود دارند. به‌عنوان مثال، یک مطالعه آینده‌نگر ۱۵ ماهه در بیمارستان‌های کانادا بیانگر ارتباط قابل توجه سن بالاتر و استفاده از مهارکننده‌های پمپ پروتون با عفونت *C. difficile* در مراقبت‌های بهداشتی بود (۳۱).

گزارش‌های موردی و مطالعات گذشته‌نگر در ارتباط با خطرات کبدی ناشی از کینولون مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند. درمان با کینولون‌ها می‌تواند با

متابولیسم مشتقات زانتین (xanthine) باشد. سیپروفلوکساسین آنزیم‌های منواکسیژناز CYP1A2 را مهار می‌کند و باعث افزایش قابل توجه نیمه عمر حذف و غلظت پلاسمایی تتوفیلین و کافتین که همراه با سیپروفلوکساسین تجویز شده، می‌گردد (۳۴).

۳- اثرات چشمی

طی مراحل پیش بالینی درمان مزمن با کینولون‌ها باعث ایجاد کاتاراکت در حیوانات شده، اما موردی از تشکیل کاتاراکت در بیماران تحت درمان با کینولون گزارش نشده است. کینولون‌ها به شدت به ملانین متصل می‌گردند و بنابراین، ساختارهای حاوی ملانین در چشم، به‌عنوان مثال، شبکیه، عنبیه و جسم مژگانی (ciliary body)، به‌عنوان یک هدف بالقوه سمیت آن‌ها در نظر گرفته می‌شود. چند نوع از تغییرات چشم در طول مطالعات پیش بالینی با برخی از کینولون‌ها مشاهده شده، اما ارتباط انسانی این تغییرات در الکترونیوگرام‌ها مشخص نیست (۲۶). گزارشات موردی، ارتباط بین درمان طولانی مدت با کینولون تا ۶ سال و نوروپاتی اپتیک را نشان داده است (۳۵).

در یک مطالعه موردی - شاهد، اطمینان و همکاران دریافتند که استفاده از فلوروکینولون‌های خوراکی با خطر قابل توجه رگماتوزن جداشدگی شبکیه با میزان نسبت تنظیم شده ۴/۵ در استفاده فعلی از فلوروکینولون‌ها همراه است، در حالی که کاربران اخیر و گذشته خطر قابل توجهی برای جدا شدگی شبکیه ندارند که بیانگر یک عارضه جانبی حاد می‌باشد. عده‌ای از محققان با استفاده

معرض خطر بیشتری قرار می‌دهند. میزان بروز ناخالص پذیرش بیماران در شش بیمارستان برای صدمات حاد کبد به ازای هر ۱۰۰،۰۰۰ که آنتی‌بیوتیک مصرف کرده‌اند، بالاتر از میزان مطالعه قبلی بود. استفاده از موکسیفلوکساسین (P = 0.009) یا لووفلوکساسین (p = 0.046) با افزایش خطر آسیب حاد کبدی نسبت به استفاده از کلاریترومایسین همراه بود. خطرات پایین‌تر با استفاده از سیپروفلوکساسین (p = 0.08) یا سفوروکسیم آکستیل (P = 0.3) همراه بود، که نسبت به کلاریترومایسین تفاوت معنی‌داری نداشتند (۳۳).

۲- سیستم عصبی مرکزی

فلوروکینولون‌ها ممکن است باعث عوارض جانبی CNS شوند که دومین نوع متداول واکنش جانبی در طول درمان است. اضطراب، بی‌قراری، عصبی بودن، بی‌خوابی، سرخوشی و کابوس‌ها شایع نیستند، تشنج و حوادث روانی بسیار نادر هستند. واکنش‌های عصبی روانی از نگرانی‌های ویژه برای سالمندان است. بیماران سالخورده با اختلال‌های CNS (به‌عنوان مثال، صرع و آرترواسکلروز شدید) فقط با نظارت دقیق باید تحت درمان با فلوروکینولون‌ها قرار گیرند. احتمالاً، بسیاری از علائم واکنش‌های جانبی احتمالی مانند سردرگمی، ضعف، از دست دادن اشتها، لرزش یا افسردگی اغلب به اشتباه به پیری نسبت داده می‌شوند و گزارش نشده باقی می‌مانند.

علائم CNS مشاهده شده در طول درمان با کینولون ممکن است ناشی از تداخل با

شدت تحت تأثیر استخلاف در موقعیت ۸ است. داروهایی که در این موقعیت با یک اتم هالوژن اضافی جایگزین می‌شوند، مانند کلینافلوکساسین، فلروکساسین (fleroxacin)، لومفلوکساسین (lomefloxacin) یا اسپارفلوکساسین، معمولاً پتانسیل فتوتوکسیستی نسبتاً بالایی دارند و دیگر از آن‌ها استفاده بالینی نمی‌شوند. کینولون‌ها با یک استخلاف متوکسی در موقعیت ۸، همان‌طور که در مولکول موکسیفلوکساسین دیده می‌شود، به‌طور قابل توجهی پایداری را در برابر نور ماوراء بنفش (UV) افزایش داده و بنابراین، در شرایط درمانی فتوتوکسیک نیستند.

۵ - سیستم اسکلتی

۱ - ۵ - آرتروپاتی در نوجوانان

تتراسیکلین‌ها و کینولون‌ها دارای چندین ویژگی مشترک هستند: آن‌ها مواد شلات‌کننده می‌باشند و با کاتیون‌های دو و سه ظرفیتی کمپلکس‌هایی تشکیل می‌دهند و ممکن است باعث ایجاد عوارض جانبی سیستم عضلانی اسکلتی شوند. حدود پنجاه سال پیش، کوهلان (Cohlan) و همکاران (۳۶) مطالعه‌ای را با تتراسیکلین‌ها در مراحل اولیه منتشر کردند. در یک کارآزمایی مقایسه‌ای سیستماتیک، آن‌ها از اشعه ایکس استفاده کردند و مهار رشد نوزادان نارس بعد از درمان با تتراسیکلین را تشخیص دادند. علاوه بر این، مشاهده شد که نقایص شدید دندان نتیجه‌ای از درمان تتراسیکلین در کودکان است. این یافته‌ها در انسان، پایه و اساس منع مصرف غیرقابل انکار از تتراسیکلین‌ها در کودکان زیر ۸ سال می‌باشد.

از بانک اطلاعات بهداشت و درمان بریتیش کلمبیا به بررسی یک گروه نزدیک به ۱ میلیون بیمار که به چشم پزشک مراجعه کرده بودند، پرداختند. در این مطالعه گذشته‌نگر، در مجموع ۴۳۸۴ مورد جداشدگی شبکیه با ۴۳/۸۴۰ مورد شاهد مقایسه شده است. افزایش مطلق در خطر جداشدگی شبکیه ۴ در هر ۱۰,۰۰۰ فرد در سال بود. هیچ مدرکی مبنی بر ارتباط بین توسعه جداشدگی شبکیه و آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام وجود نداشت. محققان تخمین می‌زنند که سالانه ۱۴۴۰ مورد جداشدگی شبکیه در ایالات متحده تشخیص داده شده مربوط به مصرف خوراکی فلوروکینولون است. تعدادی سرمقاله و تفسیر برای این مطالعه وجود دارد. به‌طور کلی، متخصصان قبول دارند که این یک یافته جدی و مهم است اما در یک تحقیق دیگر، ترجیحاً در جمعیت محدود به افراد تحت مراقبت چشم پزشکی، نیاز به تأیید دارد (۳۵).

۴ - پوست

در مقایسه با سایر گروه‌های داروهای ضد میکروبی، واکنش‌های پوستی عوارض جانبی نسبتاً نادر در طول درمان با کینولون‌ها می‌باشند. از نظر مکانیکی، قرار گرفتن در معرض نور باعث ایجاد واکنش‌پذیر گونه‌های اکسیژن مانند سوپراکسید و پراکسید هیدروژن می‌شود که غشاهای چربی را مختل می‌کنند. در نتیجه، ممکن است آسیب شدید پوستی ایجاد شود. تظاهرات بالینی از اریتم خفیف مناطق در معرض آفتاب گرفته تا بثورات تاولی شدید می‌باشند. فتوتوکسیسیتی به

در کودکان دارای سن ۱ تا ۱۷ سال مقایسه شد. میزان بروز عوارض جانبی اسکلتی عضلانی در ۶ هفته پس از شروع درمان در گروه تحت درمان با سیپروفلوکساسین ۹/۳ درصد (۳۱/۳۳۵) در مقابل ۶/۰ درصد (۲۱/۳۴۹) در بیماران تحت درمان با سفالوسپورین (95% CI -0.8 to + 7.2%)، از میزان عوارض جانبی اسکلتی عضلانی طی ۶ هفته بود (۴۰).

دو کینولون دیگر در یک کارآزمایی بالینی تصادفی مقایسه‌ای و بزرگ در کودکان مورد مطالعه قرار گرفتند.

لووفلوکساسین در کودکان بزرگ‌تر از ۶ ماه مبتلا به CAP یا اوتیت راجعه یا مقاوم بررسی شد. این دارو مثل داروهای مقایسه‌ای، مانند بتالاکتام‌ها یا ماکرولید تحمل شد. شایع‌ترین علایم مربوط به دستگاه گوارش بود (۴۴-۴۱). داده‌های ایمنی از این کارآزمایی‌ها برای شناسایی اختلال‌های اسکلتی عضلانی خاص محتمل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. هنگامی که میزان بروز مجموعه‌های از پیش تعریف شده اختلال‌های اسکلتی - عضلانی ارزیابی شدند، تفاوت بین کودکان مصرف‌کننده لووفلوکساسین و داروهای دیگر مشخص شد: ۱/۶ درصد از کودکان تحت درمان با لووفلوکساسین دارای اختلالات اسکلتی عضلانی (۲۵/۱۵۳۴) در مقایسه با ۰,۷ درصد (۷/۹۸۹) در گروه مقایسه بودند ($P=0.046$). برای تفسیر منطقی از این داده‌ها، باید در نظر گرفت که والدین این کودکان، با توجه به مشارکت فرزندشان، در مورد توانایی فلوروکینولون‌ها در ایجاد بیماری مفصلی در این کارآزمایی غیر کور مطلع شده‌اند

از سوی دیگر، استفاده محدود از کینولون‌ها در کودکان، هنوز هم توسط برخی از نویسندگان موضوعی بحث برانگیز تلقی می‌شود، زیرا شواهد صریح برای اثرات کندروتوکسیک فقط از آزمایشات حیوانی ناشی می‌شوند. با این وجود، به‌عنوان یک کلاس، آن‌ها در کودکان به غیر از چند مورد استثنا (مانند استفاده از سیپروفلوکساسین در کودکان مبتلا به عفونت‌های پیچیده ادراری یا عفونت‌های پسودوموناس در کودکان مبتلا به فیبروز کیستیک)، منع مصرف دارند. دلایل اصلی این محدودیت یافته‌ها در حیوانات نوجوان است. مقالات اولیه که توصیف‌کننده میزان کندروتوکسیسیتی ناشی از کینولون در سگ‌های در حال رشد است، بیش از ۳۵ سال پیش منتشر شد. علاوه بر تأثیرات روی غضروف مفصل نابالغ، تغییراتی در صفحه رشد اپی فیزی مشاهده شد که با کاهش رشد استخوان بازو و ران در رت‌ها همراه می‌باشند (۳۹-۳۷).

آدفورین (Adefurin) و همکارانش داده‌های ایمنی در مورد مصرف سیپروفلوکساسین در بیماران تا ۱۷ سال را از ۱۰۵ مقاله جمع‌آوری کردند که تعداد کل بیماران ۱۶۱۸۴ نفر بود. از این تعداد پژوهش فقط در دو مطالعه بیماران دریافت‌کننده سیپروفلوکساسین با گروه شاهد مقایسه شدند. نتایج با توجه به عوارض جانبی اسکلتی عضلانی بین مطالعات سازگار نبود و محققان نتیجه گرفتند که مطالعات کنترل شده آینده‌نگر باید برای ارزیابی ایمنی سیپروفلوکساسین انجام گیرد (۳۶). مطابق اطلاعات تهیه شده از اطلاعات کامل تجویزی سیپروفلوکساسین، کینولون با یک سفالوسپورین برای درمان پیچیده عفونت ادراری یا پیرونیفریت

۲ - ۵ - تاندونوپاتی

در حال حاضر، تمام کینولون‌های مورد استفاده باعث تاندونوپاتی می‌شوند. از سال ۲۰۰۸، سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای تجویز اطلاعات در مورد افزایش خطر ابتلا به تاندونیت و پارگی تاندون در بیمارانی که فلونئوروکینولون مصرف می‌کنند، درخواست جعبه اخطار روی برچسب کرد. در برخی موارد، پارگی تاندون پس از یک دوره تاخیر چند هفته‌ای بدون علامت رخ داده است. به خصوص در بیمار سالخورده، پیامدهای یک تاندونوپاتی که نیاز به بی‌حرکتی برای چند هفته دارد ممکن است شدید باشد و با عواقب شکستگی لگن مقایسه شده است (۴۹).

در یک مطالعه گذشته نگر، چهار مورد از تاندونیت در بین ۴۰۰ بیمار تحت درمان با افلوکساسین (ofloxacin) مشاهده شد. خطر بروز این عارضه جانبی در بیماران مسن تر از ۶۰ سال افزایش یافته اما تاندونیت و پارگی تاندون برای بیماران جوان تر هم ذکر شده است. در یک سری از ۴۲ گزارش موردی، تقریباً یکی از ۵ بیمار جوانتر از ۵۰ سال بود (۵۱، ۵۰). میانگین مدت زمان درمان قبل از شروع آسیب ۸ روز بود، اگرچه علائم ممکن است ۲ ساعت پس از اولین دوز و تا ۶ ماه پس از قطع درمان رخ دهد. نیمی از بیماران مبتلا به پارگی تاندون، اخیراً استفاده کننده کورتیکواستروئیدها بودند (۵۲). در مطالعه‌ای که منتشر شده است، خطر ابتلا به تاندونیت آشیل تقریباً ۱ در حدود ۲۰۰۰ نسخه جدید فلوروکینولون بود. تاندونوپاتی مرتبط با کینولون در افراد سالخورده و افراد با استفاده همزمان از گلوکوکورتیکوئیدها، مطابق با یافته‌های

و پتانسیل گزارش‌های با تعصب نیز عنوان شده است (۴۵).

داده‌ها از چندین کارآزمایی بالینی کنترل شده در کودکان برای گاتیفلوکساسین در دسترس است. در مجموع، ۸۶۷ بیمار کودک بین ۶ ماه تا ۷ سال با اوتیت مدیا راجعه یا عدم موفقیت در درمان اولیه علیه اوتیت مدیا مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعات نشان دهنده بروز میزان مشابهی از آرتراژی در گروه کینولون (۱/۵ درصد) و در کودکانی که با آموکسی‌سیلین / کلاوولانیک اسید (۱/۳ درصد) تحت درمان قرار گرفته اند، می‌باشند. داده‌های ایمنی به مدت یک سال برای ۶۷۱ کودک تحت درمان با گاتیفلوکساسین پیگیری و جمع‌آوری شدند و هیچ مدرکی دال بر آرتروپاتی گزارش نشده است (۴۶).

تجربه با موکسیفلوکساسین در کودکان بسیار محدود است و نمی‌توان تخمینی از خطر ابتلا به آرتروپاتی به دست آورد. مطالعات آینده‌نگر انجام نگرفته اما از آن در ترکیب با سایر داروهای ضد میکروب برای درمان طولانی مدت سل مقاوم به چند دارو در مواردی با مقدار مصرف ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و بدون عوارض جانبی استفاده شده است (۴۷). در پسری ۱۲ ساله از ونزوئلا پس از این که به اشتباه ۲ گرم در روز (۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم در روز) موکسیفلوکساسین تجویز شده بود، پلی‌آرتريت شدید دو طرفه مشاهده گردید. هر دو زانو، افتادگی‌های بزرگی را به نمایش گذاشتند، با تورم suprapatellar و parapatellar و MRI از زانوها، بیانگر مفصل متورم و افتادگی بورسای prepatellar می‌باشد (۴۸).

قبلی، شدیدتر می باشند. نتیجه غیر منتظره این بود که افراد غیر چاق نسبت به بیماران چاق در معرض خطر بیشتری قرار دارند، زیرا در صورت عدم استفاده از کینولون، افراد چاق در معرض خطر بیشتری برای تاندوپاتی هستند (۵۳).

فرض بر این است که مکانیسم پاتولوژی آرتروپاتی و تاندونوپاتی ناشی از کینولون در سطح سلولی و بیوشیمیایی ارتباط نزدیکی دارد، اگرچه داده‌های بالینی نشان می‌دهند که آرتروپاتی یک مشکل عدم بلوغ و تاندونوپاتی معضل سالخوردگی است (۳۹). در یک مطالعه به صورت *in vitro*، لوفلوکساسین و سپیروفلوکساسین به تنهایی یا در ترکیب با دگزامتازون باعث تغییرات قابل توجهی در متالوپروتئینازهای ماتریسی ۱- (MMP) و MMP-13 در سلول‌های تاندون انسانی می‌شوند. تجزیه و تحلیل چگالی سنجی بیانگر افزایش MMP-13 تقریباً ۷ برابر یا ۱۸ برابر در مقایسه با گروه شاهد بعد از انکوباسیون به مدت ۴ روز به ترتیب با ۳ یا ۱۰ میلی‌گرم سپیروفلوکساسین در لیتر بود. پس از قرار دادن تاندوسیت‌های انسانی در معرض ترکیبی از کینولون با دگزامتازون، تغییرات سریع‌تر و شدیدتر روی می‌دهند (۵۴، ۵۵).

قرار گرفتن در معرض فلوروکینولون به طور قابل توجهی خطر پارگی تاندون را افزایش می‌دهد، که به نظر می‌رسد تا ۶۰ روز پس از مصرف دارو این پارگی تاندون آشیل ادامه یابد. همچنین تخمین زده می‌شود که خطر با هر روز اضافی مصرف فلوروکینولون‌ها، در پنجره خطر فعلی، تقریباً ۶ درصد افزایش می‌یابد و با قرار گرفتن در معرض هم‌زمان کورتیکواستروئیدهای خوراکی

به طور قابل توجهی بالا می‌رود. در مقابل، مصرف کوآموکسی کلاو که به عنوان شاهد منفی می‌باشد، با افزایش خطر نسبی ناشی از پارگی تاندون همراه نیست. خطر مطلق پارگی تاندون از مصرف فلوروکینولون بیشتر از آن است که در حال حاضر توسط اطلاعات محصول مشخص شده و برحسب سن و مصرف هم‌زمان با کورتیکواستروئیدهای خوراکی تغییر می‌کند.

یک مطالعه مورد - شاهدی که تنها ۳۸ مورد از پارگی تاندون آشیل را شامل می‌شود، خطر نسبی با قرار گرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولون را (1.3-2.6) 95% CI 1.9 گزارش کرده، در حالی که یک مطالعه مورد - شاهدی بزرگ‌تر از ایتالیا، افزایش خطر هرگونه پارگی تاندون را ۳۰ درصد بیان نموده که میزان خطر بیشتر اما کمتر دقیق برای پارگی تاندون آشیل (OR 4.1, 95% CI 1.8-9.6 for Achilles ten-don rupture) می‌باشد (۱۶، ۱۸). در همین حال، یک مطالعه کوهورت کوچک از دانمارک گزارش کرده که نسبت بروز سنی استاندارد شده در پارگی تاندون آشیل از (1.0-7.3) 95% CI ۳/۱ طی ۹۰ روز از مصرف فلوروکینولون می‌باشد، در حالی که یک مطالعه مورد شاهدی میزان خطر بیشتری برای تاندون آشیل گزارش کرده است (odds ratio) 5.3, 95% CI 1.8-15.2. (۱۷، ۱۹). با این حال، مطالعات مذکور در طراحی خود شامل یک آنتی‌بیوتیک برای مقایسه نبوده‌اند تا به ارزیابی عوامل مخدوش‌کننده کمک نمایند.

یک مطالعه موردی متقاطع، که در آن از بیمار به عنوان شاهد خود استفاده می‌شد،

متفاوت است و بیشترین تأثیر را در بیماران مسن دارد.

۶ - سیستم قلبی - عروقی (طولانی شدن QT)

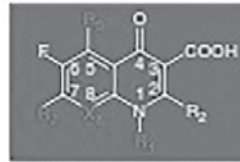
Torsades de pointes (TdP)، یک تاکی‌آریتمی پلی‌مورفیک بطنی بالقوه کشنده است که اغلب در ارتباط با طولانی شدن فاصله مدت QT یا فاصله QT با ضربان قلب اصلاح شده (QTc) رخ می‌دهد. TdP از نظر بالینی ممکن است باعث مرگ ناگهانی، سنکوپ، سرگیجه، تپش قلب، تشنج یا تاکی‌کاردی بطنی شود. اگر مدت زمان TdP نسبتاً کوتاه باشد و به‌صورت خود به خود خاتمه یابد، می‌تواند بدون علامت باشد. در هر دو فواصل QT و QTc تغییرات روزانه قابل توجهی وجود دارند. عوامل مستعدکننده طولانی شدن QTc با کینولون‌ها عبارتند از: جنس زن، بیماری ساختاری قلب، تجویز داروی دیگر که باعث طولانی شدن فاصله QT شود، دفع ناقص دارو (به دلیل تداخل دارویی، اختلال عملکرد کلیه یا کبدی)، ناهنجاری‌های الکترولیتی (هیپوکالمی و هیپومگنزیمی)، برادی‌کاردی، فاصله QTc طولانی مدت قبل از درمان و LOTS مادرزادی.

بزرگی و فرکانس تغییرات در فاصله QTc می‌تواند به روش‌های مورد استفاده بستگی داشته باشند. این عوامل باید در نظر گرفته شوند، زیرا کارآزمایی‌های بالینی که اثر داروها بر فواصل QT را اندازه‌گیری می‌کنند، برای برآورد خطر استفاده از این داروها استفاده می‌شوند. در بین داروهای ضد میکروبی، ماکرولیدها، کینولون‌ها و آزول‌ها داروهایی هستند که اغلب پتانسیل طولانی شدن

ارتباط کمتری با پارگی تاندون آشیل (OR 2.0, 95% CI 1.2-3.3) را بیان می‌کند. در این مطالعه از ترکیب نیتروفورانتوین، آموکسی‌سیلین و تری‌متوپریم به‌عنوان شاهد منفی استفاده گردید که هیچ ارتباط قابل توجهی مشاهده نمی‌شود (۱۰). این گروه شامل داروهایی است که به منظور درمان عفونت‌های خفیف دستگاه ادراری به کار می‌روند. در مقابل، یک مطالعه کوهورت از کانادا که حاکی از افزایش خطر پارگی تاندون با فلوروکینولون‌ها است، از مصرف آموکسی‌سیلین به‌عنوان شاهد استفاده کرد و نشان داد مصرف فلوروکینولون‌ها به‌طور قابل توجهی با پارگی تاندون همراه بود و بیانگر آن بود که عوامل مخدوش‌کننده می‌توانند بر اعتبار و اندازه خطر نسبی تأثیر بگذارند (۲۰). عده دیگری از کوآموکسی‌کلاو به‌عنوان یک شاهد منفی استفاده کردند، زیرا در انگلستان کوآموکسی‌کلاو یک آنتی‌بیوتیک با طیف گسترده‌تر مشابه برای انواع شدید عفونت است و ممکن است در مقایسه با آموکسی‌سیلین، نیتروفورانتوین و تری‌متوپریم کمتر تحت تأثیر عوامل مخدوش‌کننده بگیرد. کوآموکسی‌کلاو مانند فلوروکینولون‌ها نیز با افزایش خطر ابتلا به عفونت کلستری‌دیوم دیفیسیل همراه است، که منجر به تغییراتی مشابه در دستورالعمل‌های تجویز آنتی‌بیوتیک انگلستان در طول دوره مطالعه شده است.

خطر پارگی تاندون با فلوروکینولون‌ها به زمان، مقدار مصرف تجمعی و مصرف داروهای کورتیکواستروئیدهای خوراکی به‌صورت هم‌زمان بستگی دارد. خطر مطلق با توجه به سن و قرار گرفتن در معرض کورتیکواستروئید به‌صورت هم‌زمان

Quinolone	Photo-toxicity	Cardio-toxicity	Hepato-toxicity	Critical Substituents at Positions 1, 5, 7, 8
No longer in use:				
Cinoxacin	+			8 (Cl)
Grepafloxacin		+		5 (CH ₃)
Sparfloxacin	+	+		8 (F), 5 (NH ₂)
Trovafloxacin			+	7 (R-NH ₂), 1 (DFP)
Widely used:				
Levofloxacin	-	-*	-	
Moxifloxacin	-	-*	-	
Gatifloxacin	-	-*	-	



شکل ۱ - فلوروکینولون: رابطه ساختمان - سمیت

شدند. آزیترومایسین، نسبت به آموکسی سیلین، با افزایش خطر مرگ قلبی - عروقی همراه بود. برای سیپروفلوکساسین، خطرات مرگ قلبی - عروقی و مرگ ناشی از هر علتی در طول دوره مطالعه مشابه با آموکسی سیلین بود. لووفلوکساسین، با گرایش به سمت افزایش خطر مرگ قلبی و عروقی همراه بود، اگرچه میزان تخمین معنی دار نبود. به طور کلی، خطر مرگ قلبی - عروقی با آزیترومایسین نسبت به سیپروفلوکساسین به طور قابل توجهی بیشتر بود اما با لووفلوکساسین تفاوت معنی داری نداشت (۵۹). علاوه بر کینولون ها و ماکرولیدها، آزول ها نیز از عوامل خطر طولانی شدن مدت QTc می باشند. درمان ترکیبی با کینولون ها و آزول ها در بیماران مبتلا به بدخیمی هماتولوژیک برای پیشگیری و درمان عفونت به کار می رود. اثر تجمعی و میزان بروز طولانی شدن QTc چنین ترکیبی در گروهی

QT را نشان می دهند (۵۶، ۵۷). در مطالعه ای با مقایسه خطر آریتمی بطنی و ایست قلبی در ارتباط با فلوروکینولون ها و ماکرولیدها، نسبت های شانس تعدیل شده مرتبط با قرار گرفتن در معرض اخیر در فلوروکینولون ها با استفاده از طراحی های مورد - شاهد، مورد - متقاطع و مورد - زمان - شاهد ۳/۵۸، ۱/۹۸ و ۱/۵۰ بودند. برآوردهای مربوط به ماکرولیدها نیز به ترتیب ۲/۱۳، ۱/۷۰ و ۱/۶۲ بودند (۵۸).

داده ها از یک گروه تنسی Medicaid برای تشخیص خطر افزایش مرگ ناشی از اثرات قلبی کوتاه مدت درمان با آنتی بیوتیک های مختلف مانند آموکسی سیلین، آزیترومایسین، سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین استفاده شد. بیماران مبتلا به بیماری غیر قلبی و عروقی جدی و بیماران در زمان بستری و مدت کوتاهی پس از آن از مطالعه حذف

جدول ۱ - عوامل خطر برای داروهای ایجادکننده Torsades de pointes (62)

- * فاصله QTc بیش از ۵۰۰ms
- * طولانی شدن فاصله QTc < ۶۰ میلی ثانیه از ارزش پیش تصفیه
- * جنس زن
- * اختلال عملکرد بطن چپ
- * اختلالات الکترولیت (هیپوکالمی، هیپومگنزیمی)
- * سن بالا
- * برادیکاردی
- * افزایش غلظت پلاسمایی بالا در نتیجه تداخل‌های دارویی
- * افزایش غلظت‌های پلاسمایی در نتیجه عدم تنظیم برای اختلال عملکرد اعضای بدن
- * تزریق سریع وریدی داروهای القاکننده Torsades de pointes
- * تجویز همزمان بیش از یک دارو شناخته شده که باعث طولانی شدن فاصله QTc یا Torsades de pointes می‌شوند.
- * استعداد ژنتیکی احتمالی

در زمینه اختلال عملکرد اعضای بدن و آشنایی با ویژگی‌های محصول، احتمال سمیت قلبی را کاهش می‌دهد (۶۲، ۵۶).

در حال حاضر، آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولونی بدون هیچ‌گونه محدودیتی در افراد مسن، همراه با کورتیکواستروئیدها و ... تجویز می‌شوند و هیچ‌گونه اختطاری روی برچسب یا بروشور آن‌ها درج نمی‌شوند. بنابراین، به نظر می‌رسد که سازمان غذا و داروی ایران و وزارت بهداشت باید یک بازنگری کلی بر مصرف این آنتی‌بیوتیک‌ها داشته باشند.

از ۹۴ بیمار بررسی شده که از این تعداد ۸۸ نفر لووفلوکسازین دریافت کرده‌اند. یک نفر از هر ۵ بیمار از نظر بالینی تغییر چشمگیری در QTc داشت و نظارت دقیق و اصلاح عوامل خطر را برای جلوگیری از احتمال طولانی‌تر شدن QTc و خطر TdP طلب می‌کرد. از نظر آماری عوامل خطرزای مهم برای تغییرات بالینی قابل توجه در QTc، هیپوکالمی ($P = 0.03$) و کسر جهشی (ejection fraction) بطن چپ به میزان کمتر از ۵۵ درصد بود (۶۰). یک مطالعه مشاهده‌ای دیگر روی بیمارانی که بستری نشده بودند، نشان داد که میزان آریتمی جدی با استفاده از فلوروکینولون‌های کنونی افزایش یافته است. استفاده از گاتیفلوکسازین با بالاترین میزان آریتمی جدی، موکسیفلوکسازین و سیپروفلوکسازین نیز با افزایش آریتمی جدی و لوفلوکسازین نیز با کمترین میزان آریتمی جدی همراه می‌باشند (۶۱).

عوامل خطرزا مانند جنسیت زن، بیماری قلبی، اختلال‌های الکترولیتی، مقدار مصرف بیش از حد، تداخل‌های دارویی و سابقه خانوادگی سندروم طولانی شدن QT را می‌توان به راحتی از تاریخچه پزشکی یا ارزیابی بالینی تشخیص داد. کینولون‌ها باید در بیمارانی که فاصله QT آن‌ها طولانی است، بیماران مبتلا به هیپوکالمی یا هیپومگنزیمی اصلاح نشده یا و بیماران دریافت‌کننده داروهای کلاس IA (کینیدین و پروکایین آمید) یا کلاس III (آمبودارون و سوتالول) ضدآریتمی اجتناب شود (جدول ۱). در انتخاب داروی ضد میکروبی با تمایل برای افزایش QT، ارزیابی دقیق خطرات و مزایای ضروری است. توجه به تداخل‌های دارویی، تنظیم مقدار مصرف

منابع

1. Morales DR, Slattery J, Pinheiro L, Kurz X. Indications for systemic fluoroquinolone therapy in Europe and prevalence of primary-care prescribing in France, Germany and the UK: descriptive population-based study. *Clin Drug Investig* 2018;38(10):927-933.
2. Ciproxin 500 mg tablet summary of product characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6153/smpc>. Accessed 04 Jan 2020.
3. Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis* 2003;36(11):1404-1410.
4. Ozaras R, Mert A, Tahan V, Uraz S, Ozaydin I, Yilmaz MH, Ozaras N. Ciprofloxacin and Achilles' tendon rupture: a causal relationship. *Clin Rheumatol* 2003;22(6):500-501.
5. Khan RJ, Smith CRL. Surgical interventions for treating acute Achilles tendon ruptures. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003674.pub4>
6. Huttunen TT, Kannus P, Rolf C. Acute Achilles tendon ruptures: incidence of injury and surgery in Sweden between 2001 and 2012. *Am J Sports Med* 2014;42:2419-2423.
7. Maffulli N, Waterston SW, Squair J. Changing incidence of Achilles tendon rupture in Scotland: a 15-year study. *Clin J Sport Med* 1999;9(3):157-160.
8. Kelly MP, Perkinson SG, Ablove RH. Distal biceps tendon ruptures: an epidemiological analysis using a large population database. *Am J Sports Med* 2015;43(8):2012-2017.
9. Tsai WC, Hsu CC, Chen CP. Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *J Orthop Res* 2011;29:67-73.
10. Wise BL, Peloquin C, Choi H, Lane NE. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. *Am J Med* 2012;125(12):e23-e28.
11. Józsa L, Kvist M, Bálint BJ, Reffy A. The role of recreational sport activity in Achilles tendon rupture. A clinical, pathoanatomical, and sociological study of 292 cases. *Am J Sports Med* 1989;17:338-343.
12. Spoendlin J, Meier C, Jick SS, Meier CR. Achilles or biceps tendon rupture in women and men with type 2 diabetes: a population-based case-control study. *J Diabetes Complicat* 2016;30:903-909.
13. Szarfman A, Chen M, Blum MD. More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture. *N Engl J Med* 1995;332(3):193.
14. FDA drug safety communication (online). July 2016. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm>. Accessed 5 Jan 20120.
15. European Medicines Agency. Quinolone and fluoroquinolone article 31 referral. 2017. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Quinolones_and_fluoroquinolones_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000065.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f. Accessed 17 Dec 2019.
16. van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HG. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *Br Med J* 2002;324(7349):1306-1307.
17. van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HM. Increased risk of achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med* 2003;163(15):1801-1807.
18. Sode J, Obel N, Hallas J, Lassen A. Use of fluoroquinolone and risk of Achilles tendon rupture: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(5):499-503.
19. Corrao G, Zamboni A, Bertrando L, Mauri A. Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment: a case-control study. *Drugs Saf* 2006;29(10):889-896.
20. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *Br Med J Open* 2015;5(11):e010077.

در نگارش این مقاله از ۶۲ منبع استفاده شده است، علاقه‌مندان جهت دریافت منابع می‌توانند با دفتر نشریه رازی تماس حاصل نمایند.