فلوروکینولون‌ها: بررسی عوارض جانبی

دکتر مجتبی سرکندی

آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولونی به‌صورت وسیع برای درمـــان طیف گســـترده‌ای از عفونت‌ها، از جمله عفونت‌های سیســـتم‌های تنفسی، ادراری و دســـتگاه گوارش، با تنوع در شیوع تجویز و کاربرد در سیستم‌های مختلف درمانی استفاده می‌شوند(۱). با ایـــن حـــال، فلوروکینولون‌ها عـــوارض جانبی مهمی را به‌وجود می‌آورنـــد، یکی از این عوارض پارگی تاندون اســـت که به‌عنوان مورد بسیار نادر با شـــیوع کمتر از ۱ در هر ۱۰،۰۰۰ بیمار ذکر شده اســـت(۲،۳). پارگی تاندون به‌صورت پارگی کامل یا جزیـــی بروز می‌یابد و هم بر توانایی عملکردی و هم کیفیت زندگی با درمان که معمولاً شـــامل جراحی تهاجمی می‌باشـــد، تأثیر می‌گذارد (۴،۵). شیوع پارگی تاندون در جمعیت عمومی با توجه به محل تاندون متغیر است، برآورد می‌شود که پارگی تاندون آشـــیل و پارگی تاندون دوســـر (Biceps) به ترتیب ۴/۷ تـــا ۵۵/۲ و ۲/۶ تا ۵/۴ در هر صد هزار نفر در سال می‌باشد (۸-۶). مکانیسم پارگی تاندون ناشی از فلوئوروکینولون نامشخص است، اما مرتبط با تغییرات رشـــته‌های کلاژن به‌دنبال تغییرات در تنظیم متالوپروتئینازهای ماتریسی در ارتباط با پارگی غیرتروماییی می‌باشـــد(۹). اگرچه برخـــی از عوامل خطر برای پارگی تاندون از جمله افزایش ســـن، جنس مذکر، چاقی، دیابت، مصرف کورتیکواستروییید و ورزش‌های تفریحی شناسایی شـــده‌اند (۱۲-۱۰)، درک بیشتر عوامل خطر برای شناسایی افراد در معرض خطر و به حداقل رساندن صدمه ناخواسته لازم است.

در ســـال ۱۹۹۵، ســـازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برچسب فلوروکینولون را با اخطار در مورد احتمـــال پارگی تاندون، به روز کرد و به دنبال آن در ســـال ۲۰۰۸، دســـتور قراردادن یک هشدار «جعبه سیاه» روی برچسب این محصولات را داد(۱۳). در ماه مه سال ۲۰۱۶، FDA به بررسی عـــوارض جانبی غیرفعال‌کننـــده و بالقوه غیرقابل برگشـــت فلوئوروکینولون‌ها پرداخت که منجر به محدودیت در استفاده از آن‌ها در عفونت‌های کمتر شدید سینوزیت حاد، برونشیت حاد و عفونت‌های

دستگاه ادراری غیر پیچیده در صورت وجود گزینه‌های درمانی دیگر شد(۱۴). کمیته ارزیابی خطر فارماکوویژیلانس 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 به‌دلیل 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: تمافلوکساسین (temafloxacin، به‌خاطر سندروم اورمیک همولیتیک)، تروافلوکساسین (trovafloxacin، به‌دلیل سمیت کبدی) یا گاتیفلوکساسین(gatifloxacin،به‌دلیل هیپوگلیسمی). سمیت نوری شدید [به‌عنوان مثال، کلینافلوکساسین (clinafloxacin)] یا افزایش QT با چند کینولون دیگر [(به عنوان مثال، اسپارفلوکساسین (sparfloxacin) و گرپافلوکساسین (grepafloxacin)] مشکل ایجاد کرده است.

با داروهای مورد استفاده کنونی مانند سیپروفلوکساسین (ciprofloxacin)، لووفلوکساسین (levofloxacin) و موکسیفلوکساسین (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، سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین و موکسیفلوکساسین 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 نمونوکساسین (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 ـ 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 ضدمیکروبی 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 ۶-۴ درصد رخ داده است.

اسهال وابسته به کلستریدیوم دیفیسیل یک خطر

مهم در ارتباط با درمان ضدمیکروبی است. علاوه بر قرار گرفتن در معرض داروهای ضدمیکروبی و سموم سویه‌های C. difficile، عوامل میزبان مانند بالارفتن سن نیز نقش مهمی در ایجاد عفونت با این باسیل بی‌هوازی دارند. شدت علایم 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 Field type 1 (NAP1) و PCR ribotype 027 (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). پیین (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 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 برآن دارد که عوارض جانبی را نمی‌توان از نتایج آزمایش پیش بالینی سم‌شناسی پیش‌بینی کرد و از طریق یک واکنش ایمونولوژیک 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 ضدمیکروبی (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، سیپروفلوکساسین، 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

معرض خطر بیشـــتری قرار می‌دهند. میزان بروز ناخالـــص پذیرش بیماران در شـــش بیمارســـتان برای صدمـــات حاد کبد بـــه ازای هر ۱۰۰،۰۰۰ که آنتی‌بیوتیک مصـــرف کرده‌اند، بالاتر از میزان مطالعه قبلی بود. اســـتفاده از موکسیفلوکساسین (P = 0.009) یا لووفلوکساســـین (p = 0.046) با افزایش خطر آســـیب حاد کبدی نسبت به استفاده از کلاریترومایســـین همراه بود. خطرات پایین‌تر با اســـتفاده از سیپروفلوکساســـین (p = 0.08) یا سفوروکسیم آکســـتیل (P = 0.3) همراه بود، که نســـبت به کلاریترومایســـین تفاوت معنی‌داری نداشتند(۳۳).

۲ ـ سیستم عصبی مرکزی

فلوروکینولون‌هـــا ممکن اســـت باعث عوارض جانبی CNS شوند که دومین نوع متداول واکنش جانبی در طول درمان است. اضطراب، بی‌قراری، عصبی بودن، بی‌خوابی، سرخوشی و کابوس‌ها شایع نیســـتند، تشنج و حوادث روانی بسیار نادر هستند. واکنش‌های عصبی روانی از نگرانی‌های ویژه برای سالمندان است. بیماران سالخورده با اختلال‌های CNS (به عنـــوان مثال، صرع و آرتریواســـکلروز شـــدید) فقط با نظارت دقیـــق باید تحت درمان با فلوروکینولون‌ها قرار گیرند. احتمالاً، بســـیاری از علایم واکنش‌های جانبی احتمالی مانند سردرگمی، ضعف، از دست دادن اشـــتها، لرزش یا افسردگی اغلب به اشـــتباه به پیری نســـبت داده می‌شوند و گزارش نشده باقی می‌مانند.

علایم CNS مشـــاهده شـــده در طول درمان بـــا کینولـــون ممکن اســـت ناشـــی از تداخل با متابولیســـم مشـــتقات زانتین (xanthine) باشد. سیپروفلوکساســـین آنزیم‌هـــای منواکســـیژناز CYP1A2 را مهار می‌کنـــد و باعث افزایش قابل توجه نیمه عمر حذف و غلظت پلاسمایی تئوفیلین و کافئین که همراه با سیپروفلوکساسین تجویز شده، می‌گردد(۳۴).

۳ ـ اثرات چشمی

طـــی مراحـــل پیش بالینـــی درمـــان مزمن با کینولون‌ها باعث ایجاد کاتاراکت در حیوانات شده، اما موردی از تشـــکیل کاتاراکت در بیماران تحت درمان با کینولون گزارش نشده است. کینولون‌ها به شـــدت به ملانین متصل می‌گردند و بنابراین، ساختارهای حاوی ملانین در چشم، به‌عنوان مثال، شبکیه، عنبیه و جســـم 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 مشـــاهده شده، اما ارتباط انسانی این تغییرات در الکترورتینوگرام‌ها 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 مورد ـ شاهد، اطمینان و همکاران دریافتند که استفاده از فلوروکینولون‌های خوراکی با خطر قابل توجه رگماتوژن جداشدگی شبکیه با میزان نســـبت تنظیم شده ۴/۵ در استفاده فعلی از فلوروکینولون‌هـــا همراه اســـت، در حالی که کاربران اخیر و گذشـــته خطر قابل توجهی برای جدا شدگی شبکیه ندارند که بیانگر یک عارضه جانبی حاد می‌باشد. عده‌ای از محققان با استفاده

از بانـــک اطلاعات بهداشـــت و درمان بریتیش کلمبیا به بررسی یک گروه نزدیک به ۱ میلیون بیمار که به چشم پزشـــک 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. هیـــچ مدرکی مبنی بر ارتباط بین توســـعه جداشدگی شـــبکیه و آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام وجـــود نداشـــت. محققان تخمیـــن می‌زنند که سالانه ۱۴۴۰ مورد جداشدگی شبکیه در ایالات متحده تشـــخیص داده شـــده 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 اســـت اما در یک تحقیق دیگر، ترجیحاً در جمعیت محدود به افراد تحت مراقبت چشـــم پزشکی، نیاز به تأیید دارد(۳۵).

۴ ـ پوست

در مقایســـه بـــا ســـایر گروه‌هـــای داروهای ضدمیکروبی، واکنش‌های پوستی عوارض جانبی نسبتاً نادر در طول درمان با کینولون‌ها می‌باشند. از نظـــر مکانیکی، قـــرار گرفتـــن در معرض نور باعث ایجاد واکنش‌پذیر گونه‌های اکســـیژن مانند سوپراکســـید و پراکســـید هیدروژن می‌شـــود که غشاهای چربی را مختل می‌کنند. در نتیجه، ممکن است آسیب شدید پوســـتی ایجاد شود. تظاهرات بالینی از اریتم خفیف مناطق در معرض آفتاب گرفته تا بثورات تاولی شدید می‌باشند. فتوتوکسیسیتی به شـــدت تحت تأثیر استخلاف در موقعیت ۸ است. داروهایی که در ایـــن موقعیت با یک اتم هالوژن اضافی جایگزین می‌شوند، مانند کلینافلوکساسین، فلروکساســـین (fleroxacin)، لومفلوکساســـین (lomefloxacin) یا اسپارفلوکساســـین، معمولاً پتانسیل فتوتوکسیستی نسبتاً بالایی دارند و دیگر از آن‌ها استفاده بالینی نمی‌شوند. کینولون‌ها با یک اســـتخلاف متوکسی در موقعیت ۸، همان‌طور که در مولکول موکسیفلوکساسین دیده می‌شود، به‌طور قابـــل توجهی پایداری را در برابر نور ماوراء بنفش (UV) افزایش داده و بنابراین، در شـــرایط درمانی فتوتوکسیک نیستند.

۵ ـ سیستم اسکلتی

۱ ـ ۵ ـ آرتروپاتی در نوجوانان

تتراسیکلین‌ها و کینولون‌ها دارای چندین ویژگی مشترک هستند: آن‌ها مواد شلات‌کننده می‌باشند و با کاتیون‌های دو و سه ظرفیتی کمپلکس‌هایی تشـــکیل می‌دهند و ممکن اســـت باعـــث ایجاد عوارض جانبی سیســـتم عضلانی اسکلتی شوند. حدود پنجاه ســـال پیش، کوهـــلان (Cohlan) و همـــکاران(۳۶) مطالعه‌ای را با تتراســـیکلین‌ها در مراحل اولیه منتشـــر کردند. در یـــک کارآزمایی مقایســـه‌ای سیســـتماتیک، آن‌ها از اشعه ایکس استفاده کردند و مهار رشـــد نوزادان نارس بعد از درمان با تتراســـیکلین 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 تتراســـیکلین‌ها در کودکان زیر ۸ سال می‌باشد.

از سوی دیگر، اســتفاده محدود از کینولون‌ها در کودکان، هنوز هم توســط برخی از نویســندگان 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 اســتفاده از سیپروفلوکساسین در کودکان مبتلا به عفونت‌های پیچیده ادراری یا عفونت‌های پسودوموناس در کودکان مبتلا به فیبروز کیستیک)، منع مصرف دارند. دلایــل اصلی این محدودیت یافته‌ها در حیوانات نوجوان است. مقالات اولیه که توصیف‌کننده میزان کندروتوکسیســیتی ناشی از کینولون در سگ‌های در حال رشد است، بیش از ۳۵ ســال 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).

آدفوریــن (Adefurin) و همکارانش داده‌های ایمنی در مورد مصرف سیپروفلوکساسین در بیماران تا ۱۷ ســال را از ۱۰۵ مقاله جمع‌آوری کردند که تعــداد کل بیماران ۱۶۱۸۴ نفــر بود. از این تعداد پژوهش فقط در دو مطالعه بیماران دریافت‌کننده سیپروفلوکساسین با گروه شاهد مقایسه شدند. نتایج با توجه به عوارض جانبی اســکلتی عضلانی بین مطالعات سازگار نبود و محققان نتیجه گرفتند که مطالعات کنترل شــده آینده‌نگر باید برای ارزیابی ایمنی سیپروفلوکساسین انجام گیرد(۳۶). مطابق اطلاعات تهیه شــده از اطلاعات کامل تجویزی سیپروفلوکساسین، کینولون با یک سفالوسپورین بــرای درمان پیچیده عفونت ادراری یا پیرونفریت در کودکان دارای ســن 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 درصــد (۲۱/۳۴۹) در بیمــاران تحت درمان بــا سفالوســپورین (95% CI -0.8 to + 7.2%)، از میــزان عوارض جانبی اســکلتی عضلانی طی ۶ هفته بود(۴۰).

دوکینولــون دیگــر در یک کارآزمایــی بالینی تصادفی مقایســه‌ای و بزرگ در کــودکان مورد مطالعه قرار گرفتند.

لووفلوکساسین در کودکان بزرگ‌تر از ۶ ماه مبتلا به CAP یا اوتیت راجعه یا مقاوم بررســی شد. این دارو مثل داروهای مقایســه‌ای، مانند بتالاکتام‌ها یا ماکرولید تحمل شــد. شایع‌ترین علایم مربوط به دستگاه گوارش بود (۴۴-۴۱). داده‌های ایمنی از این کارآزمایی‌ها برای شناســایی اختلال‌های اســکلتی عضلانی خاص محتمل مــورد تجزیه و تحلیل قــرار گرفتند. هنگامی کــه میزان بروز مجموعه‌های از پیش تعریف شــده اختلال‌های اســکلتی ـ عضلانی ارزیابی شــدند، تفاوت بین کودکان مصرف‌کننده لوفلوکساســین و داروهای دیگر مشخص شــد: ۱/۶ درصد از کودکان تحت درمان با لووفلوکساسین دارای اختلالات اسکلتی عضلانــی (۲۵/۱۵۳۴) در مقایســه 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 شــده اند

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

داده‌ها از چندین کارآزمایی بالینی کنترل شده در کودکان برای گاتیفلوکساسین در دسترس است. درمجموع، 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 آرترآلژی 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 وجمع‌آوری 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 ضدمیکروب 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) موکسیفلوکسا سین تجویز شده بود، پلی آرتریت 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).

۲ ـ ۵ ـ تاندنوپاتی

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 فلوئوروکینولون 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 کورتیکواستروییدها بودند(۵۲). در مطالعه‌ای که منتشر شده است، خطر ابتلا به تاندونیت آشیل تقریباً ۱ در حدود ۲۰۰۰ نسخه جدید فلوروکینولون بود. تاندنوپاتی مرتبط با کینولون در افراد سالخورده و افراد با استفاده همزمان از گلوکوکورتیکوییدها، مطابق با یافته‌های

قبلی، شدیدترمی باشـــند. نتیجه غیر منتظره این بود که افراد غیر چاق نســـبت به بیماران چاق در معرض خطر بیشـــتری قرار دارند، زیرا در صورت عدم استفاده از کینولون، افراد چاق در معرض خطر بیشتری برای تاندوپاتی هستند(۵۳).

فـــرض بر این اســـت که مکانیســـم پاتولوژی آرتروپاتی و تاندونوپاتی ناشی از کینولون در سطح ســـلولی و بیوشیمیایی ارتباط نزدیکی دارد، اگرچه داده‌های بالینی نشان می‌دهند که آرتروپاتی یک مشکل عدم بلوغ و تاندونوپاتی معضل سالخوردگی اســـت (۳۹). در یک مطالعـــه به‌صورت in vitro، لووفلوکساسین و سیپروفلوکساسین به تنهایی یا در ترکیب با دگزامتازون باعث تغییرات قابل توجهی در متالوپروتئینازهـــای ماتریســـی 1- (MMP) و MMP-13 در سلول‌های تاندون انسانی می‌شوند. تجزیـــه و تحلیل چگالی ســـنجی بیانگر افزایش MMP-13 تقریباً ۷ برابر یا ۱۸ برابر در مقایســـه با گروه شـــاهد بعد از انکوباسیون به مدت ۴ روز به ترتیب با ۳ یا ۱۰ میلی‌گرم سیپروفلوکساســـین 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 به‌طور قابل توجهی خطر پارگی تانـــدون را افزایش می‌دهد، کـــه به نظر می‌رســـد تا ۶۰ روز پـــس از مصرف دارو این پارگی تاندون آشیل ادامه یابد. هم‌چنین تخمین‌زده می‌شـــود که خطر با هـــر روز اضافی مصـــرف فلوروکینولون‌هـــا، در پنجره خطر فعلی، تقریبـــاً ۶ درصد افزایـــش می‌یابد و با قرار گرفتن در معرض هم‌زمان کورتیکواستروییدهای خوراکی به‌طور قابل توجهی بالا می‌رود. در مقابل، مصرف کوآموکسی‌کلاو که به‌عنوان شاهد منفی می‌باشد، بـــا افزایش خطر نســـبی ناشـــی 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 ســـن و مصرف هم زمان با کورتیکواستروییدهای خوراکی تغییر می‌کند.

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

یـــک مطالعه مـــوردی متقاطع، کـــه در آن از بیمـــار به‌عنوان شـــاهد خود اســـتفاده می‌شـــد،

ارتبـــاط کمتـــری بـــا پارگـــی تانـــدون آشـــیل (OR 2.0، 95٪ CI 1.2-3.3) را بیان می‌کند. در این مطالعه از ترکیب نیتروفورانتوئین، 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 به‌کار می‌روند. در مقابل، یک مطالعه کوهورت از کانادا که حاکی از افزایـــش خطر پارگی تاندون با فلوروکینولون‌ها است، از مصرف آموکسی‌ســـیلین به‌عنوان شاهد اســـتفاده کرد و نشان داد مصرف فلوروکینولون‌ها به‌طـــور 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 گســـترده‌تر مشابه برای انواع شدید عفونت است و ممکن است در مقایسه با آموکسی‌ســـیلین، نیتروفرانتوئین و تری‌متوپریم کمتـــر تحت تأثیر عوامـــل مخدوش‌کننده بگیرد. کوآموکســـی‌کلاو ماننـــد فلوروکینولون‌هـــا نیز با افزایش خطر ابتلا به عفونت کلستریدیوم دیفیسیل همراه اســـت، که منجـــر به تغییراتی مشـــابه در دستورالعمل‌های تجویز آنتی‌بیوتیک انگلستان در طول دوره مطالعه شده است.

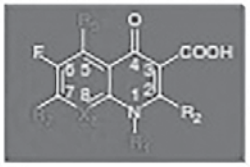
خطر پارگـــی تانـــدون بـــا فلوروکینولون‌ها به زمـــان، مقدار مصرف تجمعـــی و مصرف داروهای کورتیکواستروییدهای خوراکی به‌صورت هم‌زمان بستگی دارد. خطر مطلق با توجه به سن و قرار گرفتن در معـــرض کورتیکواســـترویید به‌صورت هم‌زمان متفاوت است و بیشترین تأثیر را در بیماران مسن دارد.

۶ ـ سیســـتم قلبی ـ عروقی (طولانی شدن QT)

Torsades de pointes (TdP)، یـــک تاکی‌آریتمـــی پلی‌مورفیک بطنی بالقوه کشـــنده اســـت که اغلب در ارتباط با طولانی شدن فاصله مـــدت QT یا فاصله QT بـــا ضربان قلب اصلاح شده (QTc) رخ می‌دهد. TdP از نظر بالینی ممکن است باعث مرگ ناگهانی، سنکوپ، سرگیجه، تپش قلب، تشـــنج یا تاکی‌کاردی بطنی شود. اگر مدت زمان TdP نســـبتاً کوتاه باشد و به‌صورت خود به خود خاتمه یابد، می‌تواند بدون علامت باشـــد. در هر دو فواصـــل QT و QTc تغییرات روزانه قابل توجهی وجود دارند. عوامل مســـتعدکننده طولانی شـــدن QTc با کینولون‌ها عبارتند از: جنس زن، بیماری ســـاختاری قلب، تجویـــز داروی دیگر که باعث طولانی شـــدن فاصله QT شود، دفع ناقص دارو (به‌دلیل تداخل دارویی، اختلال عملکرد کلیه یا کبدی)، ناهنجاری‌های الکترولیتی (هیپوکالمی و هیپومگنزیمی)، برادی کاردی، فاصله QTc طولانی مدت قبل از درمان و LQTS مادرزادی.

بزرگـــی و فرکانس تغییـــرات در فاصله QTc می‌تواند به روش‌های مورد استفاده بستگی داشته باشـــند. 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 اســـتفاده می‌شوند. در بین داروهای ضدمیکروبـــی، ماکرولیدها، کینولون‌ها و آزول‌ها داروهایی هستند که اغلب پتانسیل طولانی شدن

Quinolone	Photo-toxicity	Cardio-toxicity	Hepato-toxicity	Critical Substituents at Positions 1, 5, 7, 8
No longer in use:				
Clinafloxacin	+			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 ـ فلوروکینولون: رابطه ساختمان ـ سمیت

QT را نشان می‌دهند (۵۶،۵۷).

در مطالعه‌ای با مقایسه خطر آریتمی بطنی و ایست قلبی در ارتباط با فلوروکینولون‌ها و ماکرولیدها، نسبت‌های شانس تعدیل شده مرتبط با قرار گرفتن در معرض اخیر در فلوروکینولون‌ها با استفاده از طراحی‌های مورد ـ شاهد، مورد ـ متقاطع و مورد ـ زمان ـ 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).

داده‌ها از یک گروه تنسی Medicaid برای تشخیص خطر افزایش مرگ ناشی از اثرات قلبی کوتاه مدت درمان با آنتی بیوتیک‌های مختلف مانند آموکسی‌سیلین، آزیترومایسین، سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین استفاده شد. بیماران مبتلا به بیماری غیرقلبی و عروقی جدی و بیماران در زمان بستری و مدت کوتاهی پس از آن از مطالعه حذف شدند. آزیترومایسین، نسبت به آموکسی‌سیلین، با افزایش خطر مرگ قلبی ـ عروقی همراه بود. برای سیپروفلوکساسین، خطرات مرگ قلبی ـ عروقی و مرگ ناشی از هر علتی در طول دوره مطالعه مشابه با آموکسی‌سیلین بود. لووفلوکساسین، با گرایش به سمت افزایش خطر مرگ قلبی و عروقی همراه بود، اگرچه میزان تخمین معنی‌دار نبود. به‌طور کلی، خطر مرگ قلبی ـ عروقی با آزیترومایسین نسبت به سیپروفلوکساسین به‌طور قابل توجهی بیشتر بود اما با لووفلوکساسین تفاوت معنی‌داری نداشت (۵۹).

علاوه بر کینولون‌ها و ماکرولیدها، آزول‌ها نیز از عوامل خطر طولانی شدن مدت QTc می‌باشند. درمان ترکیبی با کینولون‌ها و آزول‌ها در بیماران مبتلا به بدخیمی هماتولوژیک برای پیشگیری و درمان عفونت به‌کار می‌رود. اثر تجمعی و میزان بروز طولانی شدن QTc چنین ترکیبی در گروهی

از ۹۴ بیمار بررسی شـــده که از این تعداد ۸۸ نفر لووفلوکساســـین دریافت کرده‌انـــد. یک نفر از هر ۵ بیمار از نظر بالینی تغییر چشـــمگیری در QTc داشـــت و نظارت دقیق و اصـــلاح عوامل خطر را برای جلوگیری از احتمال طولانی‌تر شـــدن QTc و خطـــر TdP طلب می‌کرد. از نظر آماری عوامل خطـــرزای مهم برای تغییرات بالینی قابل توجه در QTc، هیپوکالمی (P = 0.03) و کســـر جهشـــی (ejection fraction) بطـــن چپ به میزان کمتر از ۵۵ درصـــد بود (۶۰). یک مطالعه مشـــاهده‌ای دیگـــر روی بیمارانی که بســـتری نشـــده بودند، نشـــان داد که میزان آریتمی جدی با اســـتفاده از فلوروکینولون‌هـــای کنونی افزایش یافته اســـت. استفاده از گاتیفلوکساسین با بالاترین میزان آریتمی جدی، موکسیفلوکساسین و سیپروفلوکساسین نیز با افزایش آریتمی جدی و لوفلوکساسین 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 ســـابقه خانوادگی ســـندروم 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 (آمیودارون و سوتالول) ضدآریتمی اجتناب شود (جدول ۱). در انتخاب داروی ضدمیکروبی با تمایل برای افزایش QT، ارزیابی دقیق خطرات و مزایا ضروری است. توجه به تداخل‌های دارویی، تنظیم مقدار مصرف

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

* فاصله QTc بیش از ۵۰۰ms
* طولانی شـــدن فاصله QTc> ۶۰ میلی ثانیه از ارزش پیش تصفیه
* جنس زن
* اختلال عملکرد بطن چپ
* اختلالات الکترولیت (هیپوکالمی ، هیپومگنزیمی)
* سن بالا
* برادیکاردی
* افزایش غلظت پلاســـمایی بالا در نتیجه تداخل های دارویی
* افزایش غلظت های پلاســـمایی در نتیجه عدم تنظیم برای اختلال عملکرد اعضای بدن
* تزریـــق ســـریع وریـــدی داروهـــای القـــا کننـــده Torsades de pointes
* تجویز همزمان بیش از یک دارو شناخته شده که باعث طولانی شـــدن فاصله QTc یا Torsades de pointes می شوند.
* استعداد ژنتیکی احتمالی

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

در حال حاضر، آنتی‌بیوتیک‌های فلوروکینولونی بدون هیچ‌گونه محدودیتی در افراد مسن، همراه با کورتیکواستروییدها و ... تجویز می‌شوند و هیچ‌گونه اخطـــاری روی برچســـب یا بروشـــور 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.

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 tendi- nopathy: 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 sur- gery 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):1228.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 r upture 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/refer rals/Quinolones_and_fluoroquinolones_containing_medicinal_products/human_refer ral_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 fluroquinolone and risk of Achilles tendon rupture: a population-based cohort study. Eur J Clin Pharmacol 2007;63(5):499–503.

19. Cor rao G. Zambon A. Ber tù L. Mauri A. Evidence of tendinitis provoked by f luoroquinolone treatment: a case–control study. Dr ug 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 نمایید.