



## خلاصه

عوارض جانبی عمده ناشی از مصرف فلوروکینولون‌ها چندان شایع نبوده و همگی برگشت‌پذیرند. فراوانی بروز این عوارض بین داروهای مختلف این گروه از آنتی‌بیوتیک‌ها متفاوت است. به نظر می‌رسد سمیت نوری ناشی از مصرف «لومفلوکساسین» بیش از سایر کینولون‌ها باشد. چند مکانیسم برای بیان اثرات

سمیت عصبی پیشنهاد شده است، از آن جمله فعالیت نادر تشنج‌زایی در اثر مصرف فلوروکینولون‌ها. آتروپاتی هنوز برای متخصصین اطفالی که تصمیم به بهره‌گیری از کینولون‌ها در درمان کودکان در حال رشد دارند، به صورت معمایی باقی مانده است. تجربه «تمافلوکساین» - که هم اکنون از بازار دارویی جمع‌آوری شده است - اهمیت مراقبت بعد از

فروش را موکد می‌سازد. با این وجود باید به خاطر داشت که فلوروکینولون‌ها داروهای ضد میکروبی بسیار موثری هستند که از سوی بیماران به خوبی تحمل می‌شوند.

فلوروکینولون‌ها همچنان موقعیت تثبیت شده خود را به عنوان آنتی‌بیوتیک‌هایی بسیار ایمن و اثربخش، مستحکم می‌سازند. از سوی دیگر این ایمنی کلی موضوعات بحث‌انگیزی را هم در انتخاب داروی مناسب برای پزشکان و هم برای صنایع داروسازی جهت تولید فلوروکینولون‌های جدیدتر و ایمن‌تر به وجود آورده است.

در مقاله حاضر چند مشکل سم‌شناسی ویژه، به عنوان مثال‌هایی جهت به تصویر کشیدن تنگناهای موجود بر سر راه پزشکان معالج و همچنین تولیدکنندگان داروهای جدید مطرح شده است.

#### ۱- سندرم «تمافلوکسازین» (Temaflouxacin)

«تمافلوکسازین» در ژانویه ۱۹۹۲ از سوی FDA برای مصرف در ایالات متحده تائید گردید. اما در ژوئن ۱۹۹۲ به دلیل داشتن عوارض روی سیستم‌های مختلف بدن از جمله همولیز که اغلب با نارسایی کلیوی، بیماری سیستم انعقادی و یا نارسایی کبدی توأم بود، به طور داوطلبانه از بازار دارویی جمع‌آوری شد. سندرم «تمافلوکسازین» توسط Blum و همکارانش، در FDA، به خوبی شرح داده شده است. FDA میزان عوارض جانبی از این دست را در بیماران درمان شده با «تمافلوکسازین» ۱/۳۵۰۰ تخمین زد. حال آن که میزان بروز در بیماران درمان

شده با «سیپروفلوکسازین» ۱/۱۷۰۰۰، با «نورفلوکسازین» ۱/۲۵۰۰۰ و با «أفلوکسازین» ۱/۳۳۰۰۰ بود. از آنجا که مکانیسم پاتوفیزیولوژیک مسؤل ایجاد این سندرم با قطعیت به اثبات نرسیده است، از این رو Blum و همکارانش عقیده دارند که شاید یک مبنای ایمنی‌شناسی در میان باشد، زیرا ارتباطی قوی بین مصرف قبلی کینولون و شروع همولیز بعد از نخستین دوز «تمافلوکسازین» وجود داشت. آنها سپس حدس زدند که این مکانیسم ممکن است به دلیل تشکیل کمپلکس ایمنی با پادتن وابسته به دارو باشد. Norrby و Lietman نیز نقش موثر پادتن وابسته به دارو را، با توجه به همانندی همولیز ناشی از کینین، پیشنهاد کرده‌اند. بعد از آن Deamer و همکارانش یک مورد کم خونی همولیتیک و نارسایی کلیوی ناشی از «تمافلوکسازین» را گزارش کردند که در آن سرم بیمار به آزمون آنتی‌گلوبولین غیرمستقیم با گلبول‌های قرمز واکنشگر برای تشخیص پادتن، واکنش نشان نداد. اما پس از انکوباسیون گلبول‌های قرمز در مجاورت «تمافلوکسازین»، واکنش صورت پذیرفت. جالب آنکه سرم این بیمار، که قبلاً با «أفلوکسازین» درمان شده بود، در حضور «أفلوکسازین» و «نورفلوکسازین» نیز با گلبول‌های قرمز واکنش ضعیفی نشان داد. این گزارش فرضیه تشکیل کمپلکس ایمنی با واسطه پادتن‌های وابسته به دارو را به عنوان پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای سندرم «تمافلوکسازین» تقویت می‌کند.

مشکل پزشکان در تصمیم‌گیری برای تجویز «تمافلوکسازین» نیز با جمع‌آوری دارو از بازار

دارویی برطرف شد اما مشکل برای صنایع داروسازی و FDA هنوز به قوت خود باقی است. هر فلوروکینولون جدید به دلیل احتمال سندرمی مشابه باید مورد ارزیابی قرار گیرد و هنوز راهی یافت نشده است تا بتوان پیش‌بینی نمود که آیا کینولون‌های جدید نیز سندرمی را با میزان بروز یابد شده (یک بیمار در هر ۳۵۰۰ بیمار

### ❖ عوارض جانبی عمده ناشی از فلوروکینولون‌ها چندان شایع نبوده و همگی برگشت‌پذیر هستند. ۶۶

درمان شده) موجب خواهد شد یا خیر. از آنجا که ایجاد یک پایگاه داده‌ای وسیع جهت ممانعت از این میزان بروز، قبل از تائید FDA و فروش کینولون‌های جدید، عملاً غیر ممکن است، از این رو چنین به نظر می‌رسد که مورد فوق مثال بسیار خوبی برای توجیه آن نوع مراقبت سنجیده بعد از فروش است که Avron و Griffin, Ray نیازی به آن را مطرح ساخته‌اند.

### ۲- سمیت به نور

به مرور زمان مشخص شده که هر کینولون از نظر تمایل ایجاد واکنش‌های سمیت به نور با دیگر کینولون‌ها متفاوت است. از آنجا که به نظر می‌رسد این قبیل واکنش‌های ایجاد شده توسط فلوروکینولون‌های موجود در بازار دارویی مهلك نیستند، از این رو تفاوت‌های اختصاصی بین فلوروکینولون‌ها منتهی به حذف هیچ‌کدام آنها از بازار دارویی نشده است. با این وجود در حال حاضر تولید کنندگان ملزم شده‌اند که

پزشک را از امکان بروز سمیت به نور به نحوی که وی بتواند این ضعف را در مقابل مزایای هر یک از فلوروکینولون‌ها بسنجد، آگاه سازند. از میان فلوروکینولون‌های موجود در بازار دارویی (ایالات متحده) «لومفلوکساسین» مورد توجه FDA قرار گرفته است و آزمایشگاه‌های کارخانه‌های داروسازی بر میزان هشدارهای خود در مورد سمیت به نور این دارو افزوده‌اند. عمده‌ترین شاهد منتشر شده در مورد افزایش نسبی سمیت به نور «لومفلوکساسین» حاصل کارآزمایی ائتفاقی دوسوکوری است که طی آن بین «لومفلوکساسین» با مقدار ۴۰۰ میلی‌گرم یک بار در روز به مدت ۳ تا ۷ روز و «نورفلوکساسین» با مقدار ۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۷ روز مقایسه‌ای انجام پذیرفت. در ۲۲۳ بیمار دریافت‌کننده «نورفلوکساسین» هیچ‌گونه سمیت به نور مشاهده نشد، حال آنکه در ۴٪ از مجموع ۲۲۸ بیماری که به مدت ۳ روز و ۱۰٪ از ۲۲۵ بیماری که به مدت ۷ روز با «لومفلوکساسین» درمان شده بودند، واکنش‌های سمیت به نور مشاهده گردید. قبلاً نیز افزایش میزان بروز سمیت به نور «لومفلوکساسین» توسط Irvant گزارش شده بود. در این مطالعه ائتفاقی یک سوکور، دوره ۷ تا ۱۰ روزه «لومفلوکساسین» به مقدار ۴۰۰ میلی‌گرم یک بار در روز با دوره ۷ تا ۱۰ روزه «نورفلوکساسین» با مقدار ۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز مقایسه گشت. در این گزارش ۴/۹٪ از مجموع ۳۷۰ بیمار درمان شده با «لومفلوکساسین» دچار حساسیت به نور شدند. حال آنکه در هیچ یک از ۳۵۷ بیمار درمان شده با «نورفلوکساسین» چنین

عارضه‌ای مشاهده نشد.

پزشکان بر سر این مسئله که آیا میزان بروز سمیت به نور (احتمالاً در ۱۰-۵٪ بیماران) بر مزیت مصرف یک بار در روز «لومفلوکساسین»، تنها فلوروکینولون تأیید شده - با این مقدار مصرف، می‌چربد یا خیر، مردد هستند. برای کاهش خطر بروز سمیت به نور با «لومفلوکساسین» باید اطلاعات کافی در این مورد به بیمار داد و به وی توصیه کرد تا در معرض نور خورشید قرار نگیرد. صنایع داروسازی نیز در جهت ساخت فلوروکینولون‌های جدید با تمایل کمتر برای ایجاد سمیت به نور تلاش می‌نمایند.

**●● باید در نظر داشت که فلورو - کینولون‌ها داروهای ضد میکروبی بسیار مؤثری هستند که از سوی بیماران به خوبی تحمل می‌شوند. ●●**

پاتوفیزیولوژی سمیت به نور فلوروکینولون‌ها نیز همواره مورد توجه بوده، اما هنوز نتیجه‌ای قطعی عاید نشده است. به نظر می‌رسد بهترین فرضیه کارآمد موجود، تداخل بین نور و فلوروکینولون است که به تولید فرآورده‌های تخریب شده به توسط نور و یا ایجاد گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن منتهی می‌گردد، آنگاه هر کدام یا هر دوی این ترکیبات حاصل‌قادر هستند آسیب بافتی ایجاد کنند. با توجه به محصولات تخریب شده توسط نور، موقعیت ۸ در هسته کینولونی به ویژه از اهمیت خاصی برخوردار است چرا که وجود گروه متوکسی به جای فلوریا هیدروژن منجر به

پایداری بیشتر در برابر اشعه UV<sub>A</sub> و سمیت کمتر در مدل حیوانی می‌گردد. در رویکردی دیگر به مسئله سمیت به نور، ترکیب شیمیایی جدیدی نیز توصیف شده است که می‌توان آن را به صورت یکی از دو ایزومر فضایی ممکن در حول یک مرکز تقارن سنتز نمود. جالب این که یکی از این دو ایزومر فضایی دارای فعالیت ضدباکتریایی قویست اما در عین حال در آزمون‌های سمیت به نور، قدرت کمتری از ایزومر دیگر نشان داده است. این کشف بُعد دیگری را (ارتباط سمیت و تاثیر ضدباکتریایی) به اهمیت فزاینده مسئله تقارن در فلوروکینولون‌ها می‌افزاید.

### ۳- سمیت عصبی

مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک دخیل در ایجاد سمیت عصبی ناشی از فلوروکینولون‌ها توسط Halliwell و همکارانش به دقت مطالعه شده است و در این میان حداقل سه مکانیسم به نظر قابل قبول می‌رسند:

**●● به مرور زمان مشخص شده که هر کینولون از نظر تمایل ایجاد واکنش‌های سمیت به نور با دیگر کینولون متفاوت است. ●●**

۱- عمل مستقیم فارماکولوژیک کینولون، این امر از طریق تداخل دارو (یا متابولیتی از آن) با گیرنده گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) از نوع GABA<sub>A</sub> ایجاد می‌شود. هر چند ممکن است تداخل‌های ناشناخته دیگری نیز وجود داشته باشد.

۲- تداخل فارماکودینامیک دارو- دارو که طی آن اثر متقابل بین فلوروکینولون با گیرنده در حضور دارویی دیگر که با همان گیرنده تداخل دارد به طور قابل توجهی تغییر می‌کند. این مکانیسم به عنوان نتیجه یک تداخل مهم بالینی بین «إنوکساسین» (Enoxacin) و «فن بوفن» می‌باشد که فن بوفن به «بی فنیل استیک اسید» متابولیزه می‌شود که به طور مشخصی مهار جریانهای برانگیخته شده توسط GABA را که در اعصاب گانگلیونی ریشه خلفی موش صحرایی ثبت شده‌اند، بوسیله فلوروکینولون‌ها تا ۳۰۰ برابر تقویت می‌کند. از آنجا که اصولاً GABA به عنوان یک میانجی عصبی مهارکننده اعصاب عمل می‌کند از این رو مهار جریانهای برانگیخته شده توسط GABA محرک عصبی خواهد بود. به این ترتیب بروز تشنج با مصرف فلوروکینولون‌ها در حضور «فن بوفن» پدیده‌ای منطقی می‌باشد. به نظر می‌رسد این مکانیسم سمیت فلوروکینولون‌ها با قدرت تشنج‌زایی برخی کینولون‌ها همبستگی افزوده‌ای دارد.

۳- تداخل فارماکوکینتیک دارو- دارو که به افزایش غلظت سرمی فلوروکینولون‌ها یا سایر داروها منتهی می‌شود. به عنوان مثال می‌توان تداخل بین «تئوفیلین» و برخی فلوروکینولون‌های را ذکر کرد.

اخیراً Davey و همکارانش با بررسی غلظت‌های «اسپیروفلوکساکسین» (Sparofloxacin) در مغز و مقایسه آن با غلظت دارو در مایع مغزی- نخاعی و پلاسما ویژگی دیگری نیز برای سمیت عصبی فلوروکینولون‌ها

مطرح کردند. به این ترتیب که غلظت دارو در مغز بیشتر به غلظت آن در سلولهای خاصی از مغز (نظیر سلولهای واجد گیرنده‌های GABA<sub>A</sub>) نزدیک بود تا به غلظت دارو در مایع مغزی- نخاعی یا پلاسما. Davey و همکارانش به گونه‌ای قابل توجه دریافتند که غلظت «اسپیروفلوکساکسین» در مغز از غلظت آن در پلاسما و مایع مغزی- نخاعی بیشتر است با این وجود «اسپیروفلوکساکسین» هیچ‌گونه اثر مهاری را بر دپلاریزاسیون برانگیخته از GABA در عصب موش صحرایی نشان نداد و این امر جدا بودن مسئله فوق را از فعالیت تشنج‌زایی مطرح می‌سازد.

به نظر می‌رسد «لومفلوکساکسین» بیش از سایر فلوروکینولون‌های موجود در بازار دارویی قادر به ایجاد سمیت عصبی باشد. در مقالات منتشر شده شواهد انسانی چندانی در این مورد در دسترس نیست که شاید بخشی به دلیل میزان بروز اندک (کمتر از ۱٪ بیماران درمان شده) سمیت عصبی شدید، نظیر تشنج باشد. کمیت سمیت عصبی فلوروکینولون‌ها را می‌توان از طریق مراقبتهای بعد از فروش برآورد کرد. این موضوع نیز همانند ماجرای «تمافلوکساکسین» مثال دیگری از ارزش بالقوه مراقبت آگاهانه بعد از فروش داروها می‌باشد.

De Sarro و همکارانش به منظور ارزیابی فعالیت تشنج‌زایی برخی فلوروکینولون‌ها در طول تجویز هم‌زمان با سفازولین در مدل موش صحرایی، ترتیب فعالیت تشنج‌زایی زیر را بدست آوردند:

> سپروفلوکساکسین > سینوکساکسین > نوروفلوکساکسین > فلوکساکسین > اُفلوکساکسین > اینوکساکسین > پفلوکساکسین > نالیدیکسیک اسید

ارتباط ترتیب فوق با تمایل فلوروکینولون‌ها برای ایجاد تشنج در انسان هنوز به اثبات نرسیده است. با این حال احتمال عرضه کینولون‌های جدیدتر با تمایل ایجاد سمیت عصبی کمتر بسیار زیاد است.

به این ترتیب سمیت عصبی فلوروکینولون‌ها نیز همانند سمیت به نور، معضلی برای پزشکان و صنایع داروسازی است. تفاوت‌هایی که به انواع فلوروکینولون‌ها نسبت می‌دهند به علت تفاوت بین درجه و گستره سمیت عصبی (مثل آنچه برای سمیت به نور مطرح است) هر کدام از آنها می‌باشد. از آنجا که هم‌اکنون توجه بیشتری به سمیت عصبی «لومفلوکسیاسکسین» معطوف شده است، برای سایر فلوروکینولون‌هایی که در بازار دارویی موجود هستند هشدارهای قویتری در اطلاعات دارویی ویژه پزشکان منظور خواهد شد.

#### ۴- آرتروپاتی

به نظر می‌رسد آرتروپاتی ناشی از مصرف فلوروکینولون‌ها بیشتر برای متخصصین اطفال اشکال ایجاد نموده است تا صنایع داروسازی یا قانونگذاران دولتی. کارخانه داروسازی می‌تواند با عدم درخواست تائید قانونی برای مصرف دارو در کودکان به راحتی خود را از این وضعیت خلاص نماید.

اگر کارخانه داروسازی تقاضای تائید ننماید آنگاه تصمیم‌گیری از سوی FDA چندان مشکل نخواهد بود. با این حال متخصصین اطفال هنوز با مشکل عمده‌ای روبرو هستند چرا که تنها آنها می‌باشند که باید مسئولیت مصرف دارویی تائید نشده را برای کودکی بیمار به عهده بگیرد.

میزان بروز و شدت آرتروپاتی ناشی از فلوروکینولون‌ها خود مبحث مفصلی را شامل می‌شود. Danišovieová و همکارانش و نیز دو مطالعه جدیدتر، وضعیت بالینی این عارضه را شرح داده‌اند. اخیراً پاتوفیزیولوژی آرتروپاتی فلوروکینولونی برخی نظرها را به خود جلب نموده است اما هنوز مکانیسم مشخصی بیان نشده است. تاثیر فلوروکینولون بر سنتز پروتئوگلیکان و نیز کارکرد میتوکندریایی بیشتر از همه مورد توجه بوده‌اند. ممکن است روشن شدن پاتوفیزیولوژی آرتروپاتی صنایع داروسازی را به سوی ساخت کینولون‌های جدید با تمایل کمتر برای ایجاد آرتروپاتی سوق دهد.

#### ۵- نتیجه‌گیری

سمیت‌های مورد بحث چندان شایع نبوده و تا آنجایی که گزارش می‌شود قابل برگشت هستند اما از آنجا که بحث عمده‌ای برای پزشکان و صنایع داروسازی ایجاد کرده‌اند، لذا باید دوباره خاطر نشان ساخت که فلوروکینولون‌ها آنتی بیوتیک‌هایی بسیار اثر بخش و به طور چشمگیری ایمن هستند.

منبع:

Lietman PS. Fluoroquinolone toxicities. Drugs. 1995; 46(Suppl 2): 159 - 163.

