



## دانستنی‌هایی درباره فلوروکینولون‌ها

### «مقایسه لووفلوکساسین و موکسی فلوکساسین»

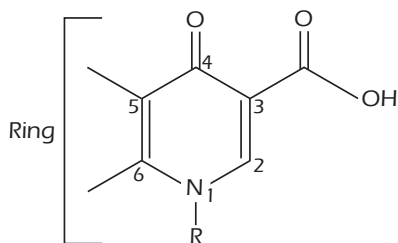
دکتر مرتضی شمینی

استاد فارماکولوژی

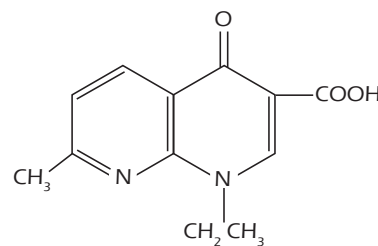
محدودی دارد.

۲ - فلوروکینولون‌ها آنالوگ‌های فلوردار اسیدنالیدیکسیک هستند که Pharmacophore لازم برای ایجاد فعالیت ضدباکتری در ساختار شیمیایی آن‌ها ۴ - پیریدون - ۳ - کاربوکسیلیک

۱ - اولین کینولون که در ۱۹۶۲ کشف شد اسیدنالیدیکسیک (شکل ۱) بود که به علت محدود بودن طیف اثرش به تعداد کمی از باکتری‌های گرم منفی و میل زیاد برای اتصال به پروتئین (۹۰ درصد) و نیمه عمر کوتاه (۱/۵ ساعت)، سودمندی



شکل ۲ - فارماکوفور مورد نیاز در کینولون

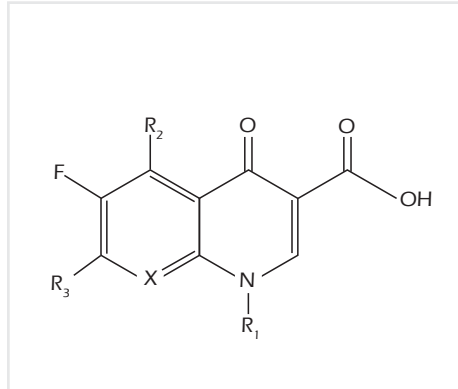


شکل ۱ - ساختار شیمیایی اسیدنالیدیکسیک

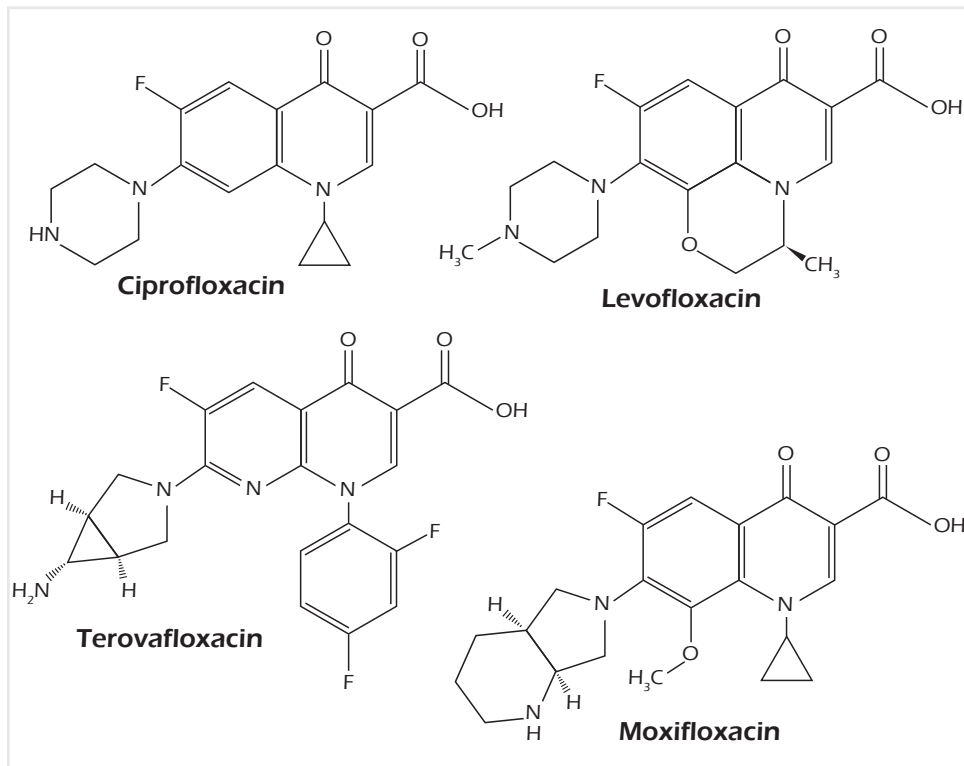
اسید است (شکل ۲ و ۳).

۳- فلوروکینولون‌های مختلف مؤثر بر باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی، بهره‌دهی بیولوژیک عالی و نیمه عمر طولانی با ایجاد استخلاف‌های مختلف در هسته کینولون تولید می‌شوند (شکل ۴).

۴- فلوروکینولون‌ها آنتی‌بیوتیک‌های سنتتیک با اثر باکتریسیدی قوی، طیف فعالیت گسترده علیه پاتوژن‌های مسؤؤل عفونت در RTI، GIT، UTI و STD، پروستاتیت، عفونت‌های



شکل ۳- هسته فلوروکینولون



شکل ۴- ساختار شیمیایی فلوروکینولون‌های مختلف

باکتری‌های گرم منفی علیه باکتری‌های گرم مثبت نیز مؤثرند.

فلوروکینولون‌های نسل چهارم علاوه بر باکتری‌های گرم مثبت و منفی علیه باکتری‌های بی‌هوازی و آنتیبیوکیکال نیز مؤثرند.

**۷ - مکانیسم اثر فلوروکینولون‌ها:** این داروها از طریق مهار توپوایزومراز ۲ (DNA-gyrase) در باکتری‌های گرم منفی و مهار توپوایزومراز ۴ در باکتری‌های گرم مثبت ایجاد اثر باکتری‌سیدی می‌کنند. این آنزیم‌ها با ایجاد برش در زنجیرهای DNA و crossing them over و سپس ترمیم بریدگی، باعث از بین رفتن supercoiling شده و همانندسازی DNA را امکان‌پذیر می‌کنند (شکل ۵ کمپلکس ایجاد شده بین DNA، توپوایزومراز و فلوروکینولون را نشان می‌دهد).

**۸ - آنزیم DNA-gyrase باکتری‌ها با توپوایزومراز**

استخوانی و عفونت‌های استخوانی و عفونت‌های پوستی هستند.

**۵ - تقسیم‌بندی کینولون‌ها و فلوروکینولون‌ها:** اینها براساس طیف فعالیت و خواص فارماکوکینتیکی خود به ۴ نسل تقسیم می‌شوند.

**نسل ۱ -** مثل اسید نالیدیکسیک و اسید اوسولینیک

**نسل ۲ -** مثل سیپروفلوکساسین و نورفلوکساسین

**نسل ۳ -** مثل لووفلوکساسین و اسپارفلوکساسین

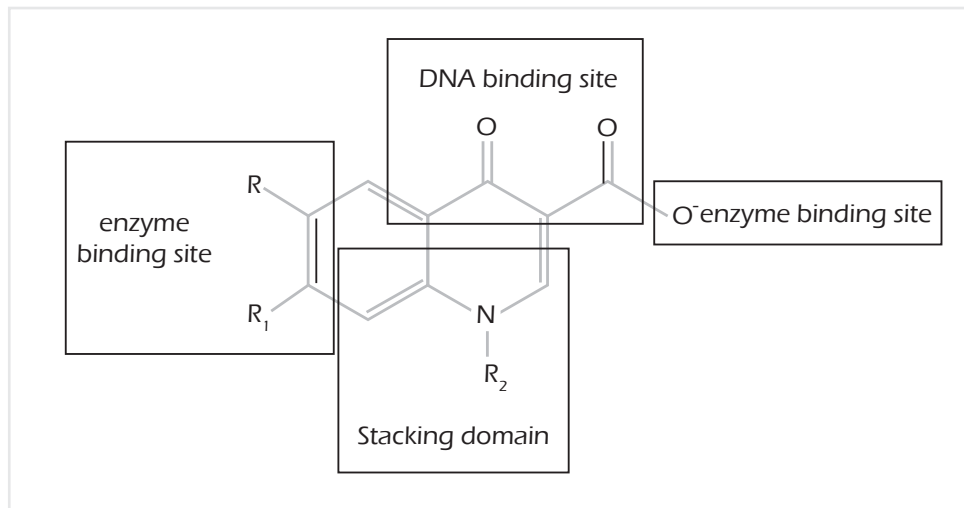
**نسل ۴ -** مثل موکسی‌فلوکساسین و

ترووافلوکساسین

**۶ -** کینولون‌های نسل اول فقط علیه عده‌ای از باکتری‌های گرم منفی‌ها مؤثرند.

فلوروکینولون‌های نسل دوم روی تعداد بیشتری از باکتری‌های گرم منفی‌ها مؤثرند.

فلوروکینولون‌های نسل سوم علاوه بر



شکل ۵ - کمپلکس ساخته شده بین DNA، توپوایزومراز و فلوروکینولون

پستانداران تفاوت قابل توجه دارد به طوری که میل اتصال آنزیم باکتری‌ها به فلوروکینولون‌ها، ۱۰۰۰ بار بیشتر از میل اتصال این آنزیم انسانی به این داروها می‌باشد.

#### ۹ - فعالیت ضدباکتری کینولون‌ها و

**فلوروکینولون‌ها:** کینولون‌های روی بعضی از گرم منفی‌ها اثر داشته و غلظت مناسب فقط در لوله‌های کلیوی ایجاد می‌کند و بنابراین، به عنوان آنتی‌سپتیک ادراری مطرح بودند که امروزه کمتر مصرف می‌شوند. فلوروکینولون‌های نسل ۲ طیف گرم منفی گسترده‌تر داشته و روی پاتوژن‌های آنتیبیوکیکال مؤثرند ولی فعالیت گرم مثبت محدودی دارند. این داروها علیه باسیل‌های گرم منفی هوازی مؤثر هستند. از این نسل سیپروفلوکساسین داروی مؤثر علیه سودوموناس آئروژینوزا است. فلوروکینولون‌های نسل ۳ طیف گسترده‌تر علیه باکتری‌های گرم منفی داشته و علیه انواع اورگانیزم‌های داخل سلولی آنتیبیوکیکال مثل لژیونلا، کلامیدیا و میکوپلاسماها مؤثرند ولی اثرشان علیه اورگانیزم‌های گرم مثبت بیشتر است. فلوروکینولون‌های نسل ۴ ضمن مؤثر بودن علیه باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت هوازی، علیه اورگانیزم‌های بی‌هوازی نیز مؤثر هستند. کلامیدیا نومونیا، میکوپلاسما نومونیا و لژیونلا پنوموفیلا حساس به فلوروکینولون‌ها هستند. فلوروکینولون‌ها جزو داروهای ضدتوبرکلوز خط دوم هستند و در درمان توبرکلوز مقاوم، از آن‌ها استفاده می‌شود. فلوروکینولون‌های نسل ۲ در درمان عفونت‌های استافیلوکوکی، استرپتوکوکی و آنتروکوکی چندان مؤثر نیستند. فلوروکینولون‌های مؤثر روی

استرپتوکوکوس نومونیا شامل لووفلوکساسین (نسل ۳)، اسپارفلوکساسین (نسل ۳)، گتی‌فلوکساسین (نسل ۳)، موکسی‌فلوکساسین (نسل ۴) و ترووافلوکساسین (نسل ۴) هستند که از بین این‌ها لووفلوکساسین و اسپارفلوکساسین فعالیت استرپتوکوکی کمتری دارند. گتی‌فلوکساسین علیه استرپتوکوکوس نومونیا ۲ تا ۴ مرتبه فعال‌تر از لووفلوکساسین است. موکسی‌فلوکساسین علیه استرپتوکوکوس نومونیا ۴ تا ۸ مرتبه فعال‌تر است. گتی‌فلوکساسین، موکسی‌فلوکساسین و ترووافلوکساسین علیه استافیلوکوک‌های طلائی و بعضی از سویه‌های آنتروکوکوس نیز فعال‌تر از سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین می‌باشند.

#### ۱۰ - فارماکوکینتیکس فلوروکینولون‌ها:

فلوروکینولون‌ها از راه خوراکی به خوبی جذب می‌شوند. بهره‌دهی بیولوژیک آن‌ها غیر از سیپروفلوکساسین معمولاً بالای ۹۵ درصد است (برای سیپروفلوکساسین ۶۰ تا ۷۰ درصد). غلظت خونی فلوروکینولون‌ها پس از مصرف خوراکی قابل مقایسه با غلظت خونی آن‌ها پس از تزریق وریدی است که باعث کم شدن هزینه درمان می‌شود. وجود غذا در دستگاه گوارش جذب اکثر فلوروکینولون‌ها را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد ولی این داروها با کاتیون‌هایی مثل کلسیم، منیزیم، آلومینیوم، آهن و زینک ایجاد شلات می‌کنند که این نوع تداخل باعث کاهش قابل توجه جذب و بهره‌دهی بیولوژیک شده و نهایتاً غلظت خونی و بافتی فلوروکینولون‌ها را کم می‌کند.

نیمه عمر حذف فلوروکینولون‌ها از ۵/۱ تا ۱۶ ساعت متفاوت است و به این جهت اغلب آن‌ها

موکسی‌فلوکساسین علیه اورگانیزم‌های بی‌هوازی و میکوباکتریوم توبر کلوزین نیز مؤثر است ولی به علت کلیرنس کبدی، غلظت آن در دستگاه ادراری کم بوده و برای درمان UTIS توصیه نمی‌شود.

جمی‌فلوکساسین طیف اثر شبیه موکسی‌فلوکساسین داشته ولی متابولیسم کبدی آن کمتر است و بنابراین، دفع کلیوی و صفراوی دارد. سیپروفلوکساسین علیه اسلحه‌های بیولوژیکی مثل باسیلوس آنتراسیس (سیاه زخم) مصرف می‌شود.

**۱۳- (۲۰۱۶) FDA Warning:** فلوروکینولون‌ها باید برای بیماران رزرو شوند که برای درمان عفونت آن‌ها انتخاب دیگر وجود نداشته باشد در غیر این صورت خطر اثرهای جانبی بیشتر از سودمندی آن‌ها می‌شود. واکنش‌های جانبی شدید این داروها ممکن است در عرض چند ساعت تا چند هفته پس از شروع درمان ظاهر شده و ماه‌ها پس از قطع درمان باقی بمانند مثل:

✧ سمیت روی غضروف (cartilage) و التهاب مفاصل در بچه‌ها  
✧ نوروپاتی محیطی که ممکن است غیرقابل برگشت باشد.

✧ کولیت پسودومامبرانس ناشی از رشد زیاد کلستریدیوم دی‌فی سایل (این باکتری معمولاً به تعداد کم در GIT وجود دارد ولی وقتی selection پیدا کند ایجاد superinfection در کولون کرده و تولید آگزوتوکسین‌هایی می‌کند که غشاء کولون را آسیب زده و ایجاد اسهال و خونریزی می‌کند).

✧ اثرهای جانبی روی CNS (افسردگی، سایکوز)

✧ درد و التهاب مفاصل، درد عضلانی

✧ عوارض گوارشی (تهوع و استفراغ)

هر ۱۲ تا ۲۴ ساعت یک بار مصرف می‌شوند. غلظت بسیار خوب در ریه، غده پروستات، کلیه و کبد ایجاد می‌کند. نفوذ آن‌ها به CSF کم است مگر آن که پرده‌های مننژ التهاب داشته باشند. حذف فلوروکینولون‌ها از طریق متابولیسم کبدی (اکسیداسیون و کانجوگه شدن) و دفع کلیوی است ولی بین فلوروکینولون‌های مختلف تفاوت وجود دارد به طوری که سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین ۲۰ درصد متابولیزه شده و ۸۰ درصد از کلیه دفع می‌شوند و در بیماران با نارسایی کلیوی شاید نیاز به تعدیل مقدار مصرف آن‌ها باشد ولی بیشتر موکسی‌فلوکساسین حذف کبدی داشته و در بیماران با نارسایی کلیوی نیازی به تعدیل مقدار مصرف نمی‌باشد.

**۱۱ -** فلوروکینولون‌ها مانند آمینوگلیکوزیدها خاصیت CDKR و PAE دو ساعته دارند و به این جهت، اثر باکتریسیدی آن‌ها با بالا رفتن غلظت خونی آن‌ها از حد MIC، افزایش می‌یابد. وقتی فلوروکینولون‌ها همراه با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها مثل بتالاکتام‌ها و آمینوگلیکوزیدها مصرف شوند سینرژیسم قابل پیش‌بینی ایجاد نمی‌شود. با مصرف توام سیپروفلوکساسین و ریفامپین علیه استاف طلائی اثر آنتاگونیستیک گزارش شده است.

**۱۲ - موارد مصرف فلوروکینولون‌ها:**

سیپروفلوکساسین برای درمان عفونت‌های دستگاه ادراری، پروستاتیت، STD، عفونت‌های شدید داخل شکمی، اوستئومیلیت و پوست مصرف می‌شود. فلوروکینولون‌های نسل ۳ و ۴ برای درمان عفونت‌های تنفسی به‌ویژه عفونت‌های ناشی از کلامیدیا، میکوپلازماها و لژیونلا مصرف می‌شود.

## ✧ عوارض پوستی

✧ طولانی شدن فاصله QT، بدتر شدن میاستنی گراویس

## ✧ ۱۴ - Black Box Warnings: مصرف

فلوروکینولون‌ها همراه با افزایش التهاب تاندون و پارگی تاندون در همه سنین می‌شود به‌ویژه در بالای ۶۰ سال و بیماران تحت درمان با کورتیکواستروئیدها.

برای کاهش دادن احتمال بروز مقاومت در باکتری‌ها نسبت به فلوروکینولون‌ها این داروها باید فقط موقعی مصرف شوند که حساس بودن عفونت نسبت به آن‌ها یقین باشد.

ضعف عضلانی را در بیماران مبتلا به میاستنی گراویس تشدید می‌کنند و باید از مصرف آن‌ها در بیماران مبتلا به این بیماری اجتناب شود.

✧ ۱۵ - مقاومت به فلوروکینولون‌ها: از طریق ایجاد موتاسیون‌های خود به‌خودی در DNA-gyrase، تغییر در پورین‌ها و ایجاد efflux pump ایجاد می‌شود.

✧ ۱۶ - موارد منع مصرف: در بیماران زیر ۱۸ سال به علت cartilage toxicity توصیه نمی‌شود. در بیماران مبتلا به کمبود G6PD از مصرف آن‌ها اجتناب شود. در دوران حاملگی فقط موقعی توصیه می‌شوند که سودمندی آن‌ها بیشتر از خطرات آن‌ها باشند (pregnancy class C drug).

✧ ۱۷ - فلوروکینولون‌ها شرایط اکسیداتیو استرس در میتوکندری‌ها را افزایش داده و به DNA میتوکندری‌ها آسیب می‌زنند. این اثر ممکن است از طریق مهار فعالیت توپوایزومراز در میتوکندری‌ها ایجاد شود.

✧ ۱۸ - تداخل‌های دارویی: مصرف هم‌زمان فلوروکینولون‌ها با بعضی فرآورده‌های دارویی می‌تواند باعث ایجاد تداخل اثرهای قابل توجه از نظر بالینی شود:

✧ مصرف هم‌زمان با فرآورده‌های حاوی کاتیون‌های چند ظرفیتی مثل ساکرافیت، انتاسیدها، مکمل‌های غذایی، مولتی‌ویتامین‌ها و مکمل‌های مینرال می‌تواند جذب فلوروکینولون‌ها را کاهش دهد.

✧ مصرف هم‌زمان با وارفارین، اثر وارفارین را افزایش می‌دهد.

✧ مصرف هم‌زمان با تتوفیلین و سایر متیل‌گزانتین‌ها مثل کافئین و سیکلوسپورین باعث افزایش غلظت خونی این داروها می‌شود.

✧ مصرف هم‌زمان با داروهای ضدآریمی گروه ۱A و ۳ و سیزاپراید باعث طولانی شدن فاصله QT می‌شود. بنابراین، برای اجتناب از ایجاد Torsade de pointes باید از مصرف هم‌زمان این داروها اجتناب شود.

✧ ۱۹ - تفاوت‌های بین لووفلوکسازین (Levaquin) و موکسی‌فلوکسازین (Avelox):

✧ لووفلوکسازین (۷۵۰ mg/day) به مدت ۳ ماه و موکسی‌فلوکسازین (۴۰۰ mg/day) به مدت ۳ ماه، کارایی برابر در توبرکلوز MDR دارند.

✧ در درمان تشدید حاد برونشیت مزمن، اثر موکسی‌فلوکسازین ۴۰۰ میلی‌گرم ۱ بار در روز به مدت ۵ روز معادل اثر ۴۰۰ میلی‌گرم ۱ بار در روز به مدت ۷ روز از لووفلوکسازین است. دوره درمان کوتاه با موکسی‌فلوکسازین یک مزیت می‌باشد.

✧ در بیماران بستری در بیمارستان مبتلا

✧ موکسی‌فلوکسازین به‌علت داشتن کلیرنس کبدی برای درمان UTIs مناسب نمی‌باشد.

#### منابع

1. Oliphant CM. Green GM. Quinolons: A comprehensive review. *Am Fam physician* 2002; 65(3): 455-465.
2. Patel T. Pearl J et al. Efficacy and safety of ten day moxifloxacin 400mg once daily in the treatment of patients with community - acquired pneumonia. *Respir Med* 2000; 94(2): 97-105.
3. Schein J. Janagap-Benson C et al. A comparison of levofloxacin and moxifloxacin use in hospitalized community-acquired pneumonia (CAP) patients in the US: focus on the length of study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(3): 895-906.
4. Schluger NW. Fluoroquinolons in the treatment of tuberculosis: Which is best? *AJRCCM* 2013; 188(7): 768-777.
5. Sharma PC. Tain A. Jain S. Fluoroquinolone antibiotics: A review on chemistry, microbiology and therapeutic prospect. *Acha poloniae Pharmaceutica-Drug Res* 2009; 66: 587-604.
6. Urueta-Robledo J et al. Moxifloxacin versus levofloxacin against acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 2006; 100(9): 1504-1511.

به (CAP) community-acquired pneumonia، Length of Stay (LOS) برای بیماران درمان شده با ۷۵۰ میلی‌گرم لووفلوکسازین وریدی کوتاه‌تر از دوره درمان با ۴۰۰ میلی‌گرم موکسی‌فلوکسازین وریدی است و بنابراین، هزینه بستری شدن در بیمارستان برای لووفلوکسازین کمتر است.

✧ در درمان CAP، شروع درمان وریدی با موکسی‌فلوکسازین و ادامه درمان با ۴۰۰ میلی‌گرم ۱ بار در روز از راه خوراکی، اثری برابر با درمان توام با سف‌تری‌آکسون وریدی یک بار در روز و به دنبال آن درمان با لووفلوکسازین وریدی و خوراکی برابر بوده است.

✧ موکسی‌فلوکسازین علیه استاف‌طلائی و بعضی از سویه‌های آنتروکوکوس، فعال‌تر از لووفلوکسازین است.

✧ در بیماران کبدی نیاز به تعدیل مقدار مصرف لووفلوکسازین است ولی نیاز به تعدیل مقدار مصرف موکسی‌فلوکسازین نمی‌باشد.

