

Przewlekła toksyczność fluorochinolonów

Long-lasting toxicity of fluoroquinolones

dr n. farm. Krystyna Cegielska-Perun

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

PDF www.lekwpolsce.pl

Streszczenie: Fluorochinolony to duża grupa chemioterapeutyków o szerokim zakresie działania. Uważa się, że jest to grupa dobrze tolerowana przez pacjentów. W ostatnich latach opisuje się coraz więcej przypadków przewlekłej wielonarządowej toksyczności występującej po zastosowaniu fluorochinolonów. Z tego względu Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) wydała najwyższej rangi ostrzeżenie ograniczające stosowanie fluorochinolonów do ciężkich przypadków zakażeń bakteryjnych, jako leki ostatniej szansy. Opisane przypadki długotrwałego uszkodzenia układu nerwowego oraz układu mięśniowo-szkieletowego po zastosowaniu fluorochinolonów są bardzo trudne do leczenia i negatywnie wpływają na jakość życia pacjenta. Mechanizm przewlekłej toksyczności fluorochinolonów jest słabo poznany i wymaga dalszych badań. **Słowa kluczowe:** fluorochinolony, działania niepożądane, długotrwała toksyczność.

Abstract: Fluoroquinolones are a large group of chemioterapeutics that have broad antimicrobial activity. These agents generally are well tolerated. Recently it has been described that fluoroquinolones treatment may contribute to long-lasting, disabling and potentially irreversible side effects. Therefore, FDA has introduced significant restriction in fluoroquinolones using and also highlighted that the indications for fluoroquinolone medicines should be limited to those patients who have no other treatment options. The described side effects are difficult to treat and may have a serious impact of the patient's quality of life. The mechanism of long-lasting toxicity of fluoroquinolones is poorly understood and needs further examinations. **Key words:** fluoroquinolones, adverse effects, long-lasting toxicity.

» Wprowadzenie

W lutym 2017 r. Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) wszczęła postępowanie w celu przeprowadzenia przeglądu ciężkich długotrwałych działań niepożądanych po ogólnoustrojowym zastosowaniu syntetycznych antybiotyków z grupy chinolonów i fluorochinolonów.

Dodatkowo 13 czerwca 2018 r. w siedzibie EMA zostało zorganizowane publiczne przesłuchanie, w którym wzięli udział m.in. wybrani poszkodowani, przedstawiając swoje historie choroby po leczeniu tymi lekami. Działania niepożądane, które zostały objęte oceną, dotyczyły przewlekłego uszkodzenia układu mięśniowo-szkieletowego oraz układu nerwowego. Przesłuchanie publiczne jest nową metodą wykorzystywaną przez komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC), która ma na celu pogłębienie wiedzy na temat stosowania produktów leczniczych oraz zwiększenie bezpieczeństwa farmakoterapii lekami.

Fluorochinolony to często przepisywana grupa chemioterapeutyków o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego, która działa na bakterie Gram (+) oraz Gram (-). Chinolony i fluorochinolony są pochodnymi 4-chinolonu.

Kwas pipemidowy, analog kwasu nalidyksowego, należy do grupy chinolonów i jest stosowany w zakażeniach dróg moczowych. Zakres jego działania obejmuje przede wszystkim bakterie Gram (-), jak również trudną do zwalczania bakterię *Pseudomonas aeruginosa*.

Pochodne fluorochinolonu to zróżnicowana grupa chemioterapeutyków I i II generacji, gdzie fluorochinolony II generacji wykazują większą aktywność wobec bakterii Gram (+) niż w stosunku do bakterii Gram (-).

W Polsce najczęściej używanymi fluorochinolonami są:

- ciprofloksacyna (I generacja),
- norfloksacyna (I generacja, stosowana w leczeniu zakażeń dróg moczowych),
- lewofloksacyna (II generacja).

Dostępne są również:

- pefloksacyna (I generacja),
- ofloksacyna (I generacja),
- moksifloksacyna (II generacja) [1,2].

Mechanizm działania pochodnych 4-chinolonu polega na hamowaniu dwóch enzymów istotnych w replikacji DNA bakterii: gyrazy DNA i topoisomerazy IV; następstwem czego jest niezdolność bakterii do podziału oraz całkowite zahamowanie jej metabolizmu i śmierć [3].

» Działania niepożądane fluorochinolonów

Ogólnie uważa się, że fluorochinolony to grupa chemioterapeutyków dobrze tolerowana przez pacjentów, może dlatego jest tak często przepisywana przez lekarzy. Działania niepożądane tych leków obejmują przede wszystkim zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (3-17%): głównie nudności, wymioty i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

W trakcie stosowaniu **ciprofloksacyny** istnieje duże ryzyko rozwoju *Clostridium difficile*, a więc może dojść do niebezpiecznego **rzekombłoniastego zapalenia jelita grubego**.

Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN) występują u 0,9-11% leczonych pacjentów, najczęściej obejmują ból i zawroty głowy [3]. Wysypki skórne, świąd i reakcje alergiczne występują rzadko – u ok. 2% leczonych fluorochinolonami [4]. Innymi opisanymi działaniami niepożądanymi występującymi bardzo rzadko są: hepatotoksyczność, uszkodzenie nerek, dysglikemia, leukopenia oraz małopłytkowość, kardiotoxyczność w wyniku wydłużenia odstępu QT [3-5].

W 2017 r. Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, URPL, otrzymał 27 zgłoszeń działań niepożądanych dotyczących ciprofloksacyny, w tym jedno zgłoszenie zakończone zgonem. Większość tych działań była zakwalifikowana jako nieciężka. Opisywano zaczerwienienie i świąd w okolicy miejsca podania leku w wyniku wkłucia wenflonu. Wśród zgło-

zeń opisywano również reakcje alergiczne, wysypki, obrzęk twarzy, zespół Stevensa-Johnsona, omamy wzrokowe, nudności i wymioty.

Zanotowano jeden ciężki przypadek zakończony zejściem śmiertelnym. Zgłoszenie to zostało przesłane do URPL przez lekarza i dotyczyło kobiety w wieku 89 lat. Pacjentka z powodu zapalenia pęcherza moczowego otrzymała dożylnie ciprofloksacynę (400 ml co 12 h). Po podaniu leku pacjentka zgłosiła silny ból kolan i okolicy lędźwiowej, następnie wystąpiła zlewna wysypka na skórze kończyn, spadek ciśnienia, zatrzymanie oddechu i krążenia. Bóle mięśniowo-szkieletowe, wysypka, niedociśnienie to działania niepożądane spodziewane dla tego leku, ujęte w charakterystyce produktu.

Zatrzymanie oddechu i krążenia to objawy niespodziewane. W bazie EudraVigilance do tej pory odnotowano 24 zgłoszenia zatrzymania oddechu oraz 74 zgłoszenia zatrzymania krążenia po zastosowaniu substancji ciprofloksacyna.

Dodatkowo ze znanych zgłaszanych działań niepożądanych do URPL można wymienić zaburzenia żołądkowo-jelitowe, reakcje alergiczne, wysypki po ogólnoustrojowym zastosowaniu lewofloksacyny oraz zwolnienie tętna do 40 uderzeń na minutę po moksifloksacynie. W przypadku moksifloksacyny pacjentka przyjmowała dodatkowo chlorowodorek werapamilu oraz bisoprolol. Bradykardia to objaw niespodziewany dla moksifloksacyny, ale mogło dojść do nasilenia objawów w wyniku równoczesnego przyjmowania leków o działaniu chronotropowo ujemnym.

Do opisanych działań niepożądanych fluorochinolonów należy „kolagenotoksyczność”, co oznacza, że powodują one zapalenie i uszkodzenie ścięgien oraz chrząstki stawowej. Tendinopatia może ujawnić się już w trakcie leczenia fluorochinolonami, czyli objawy mogą wystąpić po pierwszej dawce lub w ciągu pierwszego miesiąca od ekspozycji na lek. Powikłanie to nie jest szczególnie częste – występuje u 0,5-2% pacjentów. Czynniki predysponujące to terapia glikokortykosteroidami (szczególnie u osób star-

szych), wiek powyżej 60. r.ż., niewydolność nerek, stan po transplantacji narządów i pacjenci poddani hemodializie [2,4]. Ze względu na „kolagenotoksyczność” leki te nie powinny być stosowane u dzieci oraz u osób uprawiających wyczynowo sport [3].

Przyjmowanie fluorochinolonów wiąże się również z działaniem neurotoksycznym. Powikłania dotyczące ośrodkowego układu nerwowego występują od 0,9 do 10% i mogą być niedostatecznie postrzegane przez lekarzy [4]. Obejmują takie objawy jak łagodne bóle i zawroty głowy, bezsenność, jak i występujące rzadko napady drgawkowe, psychozy, a nawet myśli samobójcze [1]. Liczne publikacje wskazują również na występowanie neuropatii obwodowej po ekspozycji na leki z tej grupy, która narasta dość gwałtownie (po 1-2 dniach) i może utrzymywać się nawet przez kilkanaście miesięcy lub pozostać nieodwracalna [4].

W lipcu 2016 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków wydała ostrzeżenie typu *black box* (najsilniejsze ostrzeżenie FDA) dotyczące ryzyka długotrwałego uszkodzenia ścięgien, mięśni, stawów, nerwów i zaburzeń ze strony OUN, które mogą wystąpić u tego samego pacjenta.

FDA zaleca stosowanie fluorochinolonów tylko w sytuacjach, kiedy nie ma innej alternatywy leczenia.

Dlatego nie należy podawać ich w ostrym bakteryjnym zapaleniu zatok, zaostrzeniach przewlekłego zapalenia oskrzeli i niepowikłanych zakażeniach układu moczowego, jeśli dostępne są jakiegokolwiek inne opcje terapeutyczne [5].

Przewlekłe uszkodzenia układu nerwowego i układu mięśniowo-szkieletowego

Szacuje się, że długotrwałe uszkodzenia neurologiczne oraz mięśniowo-szkieletowe, chociaż bardzo poważne w swoich skutkach, występują rzadko (0,01-0,1%), a nawet bardzo rzadko (<

0,01%) [6]. Z dotychczasowych publikacji wynika, że u pacjentów przyjmujących fluorochinolony doustnie lub pozajelitowo stwierdzono ciężkie wielonarządowe kalectwo z objawami tendinopatii, zmniejszenie siły mięśniowej, obwodowe neuropatie, zaburzenia funkcji układu autonomicznego, zaburzenia snu, zaburzenia poznawcze oraz psychiczne. Poza tym wymienione objawy występowały jednocześnie u tego samego pacjenta po jednorazowej dawce albo po wielokrotnym narażeniu na ten lek, a nawet po zakończeniu terapii [1,4,7], co dodatkowo może utrudniać ustalenie związku czasowego między stosowaniem fluorochinolonów a wystąpieniem tych działań niepożądanych. Warto wspomnieć, że opisane objawy są bardzo trudne do leczenia i negatywnie wpływają na jakość życia pacjenta.

Według niektórych publikacji podstawowym mechanizmem neurotoksyczności fluorochinolonów jest kompetycyjne „wypieranie” kwasu gamma-aminomasłowego z jego receptorów neuronalnych, a za czynniki ryzyka uznaje się: starszy wiek, zaawansowaną miażdżycę, nadczynność tarczycy i jednocześnie stosowanie teofiliny lub niesteroidowych leków przeciwpalnych [4].

Sugeruje się również, że mechanizm tych działań niepożądanych wstępuje na poziomie mitochondrialnym. W badaniach na komórkach wykazano, że fluorochinolony powodują opóźnioną dysfunkcję mitochondriów [6]. W pracy Michalak i wsp. podjęto próbę wytłumaczenia przewlekłego działania neurotoksycznego i „kolagenotoksycznego” fluorochinolonów za pomocą mechanizmów generujących stres oksydacyjny na poziomie molekularnym. Według opinii autorów publikacji, oprócz generowania stresu oksydacyjnego, działanie epigenetyczne tej grupy leków jest bardzo prawdopodobne [1]. Jednakże mechanizmy te są nadal słabo poznane i wymagają dalszych badań.

FDA zaleca stosowanie fluorochinolonów tylko w sytuacjach, kiedy nie ma innej alternatywy leczenia.

» Podsumowanie

Fluorochinolony to ważna grupa chemioterapeutyków o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego.

Objawy niepożądane ze strony OUN, układu mięśniowo-szkieletowego występują częściej po zastosowaniu fluorochinolonów w porównaniu z innymi antybiotykami. Ze względu na przewlekłe działania niepożądane i toksyczność, fluorochinolony nie powinny być stosowane w antybiotykoterapii empirycznej. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) oceni teraz wszystkie dostępne informacje dotyczące działań niepożądanych, w tym przewlekłej toksyczności fluorochinolonów, i zdecyduje, czy istnieje potrzeba wprowadzenia nowych aktywności w celu zminimalizowania opisanego ryzyka lub zmodyfikowania sposobu stosowania tych leków. © ®

Piśmiennictwo:

1. Michalak K, Sobolewska-Włodarczyk A, Włodarczyk M, Sobolewska J, Woźniak P, Sobolewski B. Treatment of the Fluoroquinolone-Associated Disability: The Pathobiochemical Implications. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017:8023935.
2. Farmakodynamika: podręcznik dla studentów farmacji. Janiec W, Krupińska J [red.]. Wydanie V. PZWL. 2002; 987-991.
3. The Pharmacological basis of therapeutics. Goodman and Gilman. Wydanie 12. McGraw Hill Medical. 2011; 1470-1474.
4. Borawski J, Łabij-Reduta B, Żółtko J, Kazberuk M, Naumnik B. Antybiotyki fluorochinolonowe – tradycyjne, niepostrzegane i nowe działania niepożądane. *Postępy Nauk Medycznych*. 2017;8:434-439.
5. FDA May 2016. Drug Safety Communication: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm> (aktualizacja z dnia 3.08.2018)
6. Medicines Adverse Reactions Committee. Assessment of the potential risk of disabling and persistent musculoskeletal and nervous system adverse reactions from the use of fluoroquinolones. str.1-19.(aktualizacja z dnia 17 grudnia 2017 r.)
7. Golomb BA, Koslik HJ, Redd AJ. Fluoroquinolone-induced serious, persistent, multisymptom adverse effects. *BMJ Case Rep*. 2015;Oct 5.

dr n. farm. Krystyna Cegielska-Perun
krystyna.cegielska-perun@urpl.gov.pl

Nadesłano: 06.07.2018; Copyright® Medyk Sp. z o.o.