

©Borgis

*Jacek Borawski, Barbara Łabij-Reduta, Justyna Żółtko, Marcin Kazberuk, Beata Naumnik

Antybiotyki fluorochinolonowe – tradycyjne, niepostrzegane i nowe działania niepożądane

Fluoroquinolone antibiotics – traditional, overlooked and emerging adverse drug reactions

I Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Beata Naumnik

Słowa kluczowe

cyprofloksacyna, działania niepożądane, fluorochinolony, ryzyko, toksyczność

Keywords

adverse, ciprofloxacin, fluoroquinolones, risks, toxicity

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Jacek Borawski
I Klinika Nefrologii i Transplantologii
z Ośrodkiem Dializ
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14 B, 15-540 Białystok
tel. +48 (85) 740-94-58, +48 (85) 740-94-55
jborawski@post.pl

WSTĘP

W Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej (USA) zamieszkanych przez około 320 milionów osób, od

Streszczenie

Fluorochinolony (m.in. cyprofloksacyna, moksyflokscyna, lewofloksacyna, gemifloksacyna) są antybiotykami skutecznymi, powszechnie stosowanymi i o szerokim spektrum aktywności bakterioobójczej. Ostatnio niezalecane jest jednak ich stosowanie w infekcjach łagodnych i niepowikłanych, ze względu na częste i poważne działania niepożądane. Przedstawiono tradycyjne i znane powikłania, takie jak: tendinopatia, zapalenie i zerwanie ścięgna piętowego (Achillesa), powikłania żołądkowo-jelitowe, zakażenie, zapalenie jelit i biegunka *Clostridium difficile*, powikłania dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (neurotoksyczność), hepatotoksyczność, hipo- i hiperglikemia oraz zaburzenia rytmu serca (m.in. *torsade de pointes*) i nagły zgon sercowy – jako konsekwencja wydłużenia odstępu QT elektrokardiogramu przez fluorochinolony. Nowe przejawy kolagenotoksyczności tych antybiotyków mogą stanowić: tendinopatie w obrębie rąk i nadgarstków, zespół cieśni nadgarstka, odwarstwienie siatkówki oka, pęknięcie lub rozwarstwienie tętniaka aorty (i innych tętnic) oraz neuropatie obwodowe. Przedstawiono rzadkie powikłania, w tym ostre uszkodzenie nerek, nużliwość mięśni (*myasthenia gravis*) i śmiertelne uszkodzenia wielonarządowe. Podkreślono różne profile toksyczności i odmienności w wywoływaniu efektów niepożądanych przez poszczególne antybiotyki fluorochinolonowe. Sformułowano krótkie zalecenia ich praktycznego stosowania.

Summary

Fluoroquinolones (i.e. ciprofloxacin, moxifloxacin, levofloxacin, gemifloxacin) are broad-spectrum, effective and commonly used antibacterial drugs. Recently it has been recommended that patients with uncomplicated infections should not receive fluoroquinolone antibiotics, given the risk for disabling and potentially permanent adverse events. We reviewed the traditional and well-known fluoroquinolone risks such as Achilles tendinopathy and tendon rupture, gastrointestinal complications, *Clostridium difficile* infection, central nervous system dysfunction, hepatotoxicity, hypo- and hyperglycemia, and QT interval prolongation, cardiac arrhythmia (including torsade de pointes) and sudden death. The emerging adverse reactions due to fluoroquinolone-associated mitochondrial toxicity and collagen toxicity such as hand and wrist tendinopathy, carpal tunnel syndrome, retinal detachment and vision loss, dismial aortic dissection and aortic aneurysm rupture, as well as peripheral neuropathy were also discussed. Rare adverse reactions to fluoroquinolones (i.e. acute kidney injury, myasthenia gravis) and their drug interferences were discussed. Specific safety profiles of different fluoroquinolone medications along with frequently occult settings of some of the adverse reactions and their historical background were emphasized. The practical aspects of fluoroquinolones use and up-to-date clinical applications were briefly reviewed.

ponad 30 lat przepisywanych jest każdego roku przynajmniej 30 milionów recept na antybiotyki fluorochinolonowe (ang. *fluoroquinolones* – FQNL) (1). Można więc

przyjąć, że na całym świecie przepisano dotychczas nawet kilkanaście miliardów recept na te leki. Tak powszechne stosowanie FQNL pozwoliło na precyzyjne ujawnienie ich działań niepożądanych. W 2008 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (US Food and Drug Administration – FDA) wydała pierwsze ostrzeżenie typu *black box* dotyczące ryzyka uszkodzenia ściegien – zwyrodnienia, zapalenia i zerwania (2). Obecnie – wobec wydłużającej się listy poważnych i niestety niewystarczająco postrzeganych działań niepożądanych – FDA zaleca, aby nie stosować FQNL w najczęstszych przypadkach ambulatoryjnych. Nie należy więc polecać ich w ostrym bakteryjnym zapaleniu zatok, zaostrzeniach przewlekłego zapalenia oskrzeli i niepowikłanych zakażeniach układu moczowego (ZUM; kilkadziesiąt milionów porad lekarskich w USA w 2014 roku), jeśli dostępne są jakiegokolwiek inne opcje terapeutyczne (1, 3). W praktyce obserwuje się jednak nadal nadużywanie i niewłaściwe stosowanie tych, skądinąd często spektakularnie skutecznych leków – zarówno w USA, jak i w Europie.

W Polsce najczęściej używanymi FQNL są cyprofloksacyna (w USA dostępna od 1987 roku) i lewofloksacyna. Dostępne są również: norfloksacyna (tylko tabletki o działaniu miejscowym, m.in. wydzielane do moczu), pefloksacyna, ofloksacyna i moksyfloksacyna (tylko formy doustne). W Europie nie zarejestrowano jak dotąd używanej w USA gemifloksacyny. Współczesne FQNL wywodzą się od tzw. chinolonów I generacji, takich jak dostępny jeszcze w sprzedaży w Polsce doustny kwas pipemidowy i zaniechany kwas nalidyksowy. Wspomnieć należy również o nitroksolinie – prototypowym chemioterapeutyku chinolonowym wynalezionym ponad 50 lat temu. Stosowany jest on nadal w leczeniu ZUM „dolnego odcinka” i doświadcza renesansu popularności (również w Polsce) m.in. ze względu na jednoczesne działanie przeciwgrzybicze (np. zapobiega kandydozie dróg rodnych podczas leczenia bakteryjnego ZUM). Co ciekawe, nitroksolina posiada również właściwości hamujące angiogenezę i jest przedmiotem zainteresowania w onkologii.

Wobec tak powszechnej dostępności stosowania FQNL istotne jest przypomnienie ich działań niepożądanych, szczególnie wobec faktu nadużywania antybiotyków *per se* oraz polipragmazji w starzejącej się populacji polskiej. Działania niepożądane FQNL stały się przyczyną wycofania kilku z nich (szczególnie FQNL IV generacji) ze sprzedaży i stanowiły przedmiot spektakularnych dochodzeń prawnomedycznych. Grepafloksacyna (Glaxo Wellcome) została wycofana w 1999 roku z powodu kardiotoxyczności (*torsade de pointes* i nagłe zgony sercowe), trowafloksacyna (Pfizer) w latach 1999-2000 z powodu znacznej hepatotoksyczności (liczne przypadki ostrej niewydolności wątroby podczas epidemii zapalenia opon mózgowych w Nigerii), zaś

gatyfloksacyna (Bristol-Myers Squibb) w 2006 roku – ze względu na wywoływanie hiper- i hipoglikemii. Norfloksacyna nie jest już dostępna w USA z powodu ryzyka nieodwracalnego uszkodzenia ściegien oraz w Irlandii – ze względu na częste superinfekcje *Clostridium difficile*, jak również uszkodzenia ściegien i nerwów obwodowych (3, 4).

MECHANIZM DZIAŁANIA I TOKSYCZNOŚCI

Fluorochinolony są antybiotykami bakteriobójczymi, będącymi jedynymi bezpośrednimi inhibitorami produkcji kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) przez mikroorganizmy. Leki te uszkadzają dwa enzymy kluczowe dla replikacji bakterii: gyrazę DNA oraz topoizomerazę IV (2, 3). Charakteryzują się szerokim spektrum działania (tzw. antybiotyki szerokowachlarzowe). Cechami przydatnymi do uwzględnienia i istotnymi w codziennej praktyce lekarskiej są, w skrócie, następujące właściwości FQNL:

1. Są szczególnie aktywne wobec pałeczek Gram-ujemnych (łącznie z pulmotropowym *Haemophilus influenzae*), aktywne wobec ziarenkowców Gram-ujemnych (np. dwoinka rzęzączki) oraz niekiedy wobec *Pseudomonas aeruginosa*.
2. Są aktywne wobec patogenów atypowych: „płucnych” – *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae* oraz „moczowo-płciowych” – *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* i *Mycoplasma hominis*.
3. Wobec *Streptococcus pneumoniae* aktywność wykazują lewofloksacyna i moksyfloksacyna, zaś szczególnie znaczną – niedostępna jeszcze w Polsce gemifloksacyna. Leki te określane są często w sposób ułatwiający zapamiętanie ich przeznaczenia – jako „FQNL płucne”.
4. Większość szczepów metacyclinowrażliwych gronkowca złocistego jest wrażliwa również na lewo-, moksy- i gemifloksacynę, przy znacznej i szybko narastającej oporności na cyprofloksacynę.
5. Działają one również na mykobakterie i są czasem wykorzystywane w leczeniu tych infekcji. Fakt ten ma jednak implikacje niekorzystne – powszechne na całym świecie używanie FQNL może przyczynić się do narastania leko- i wielolekooporności prątka gruźlicy oraz do znacznych opóźnień w rozpoznawaniu gruźlicy i śmiertelności z jej powodu.
6. Jedynym FQNL niewymagającym zmiany dawkowania u chorych z niewydolnością nerek jest moksyfloksacyna.
7. Generalnie FQNL są przeciwwskazane u dzieci i kobiet w ciąży. W USA cyprofloksacyna została jednak zarejestrowana do leczenia ciężkich, powikłanych ZUM u dzieci, z zastrzeżeniem stosowania jedynie w przypadku braku innych opcji terapeutycznych.

Molekularny mechanizm toksyczności FQNL jest podobny jak innych antybiotyków bakteriobójczych. W przypadku bakterii jest to przerwanie cyklu kwasu trójkarboksylowego i energetycznego łańcucha transportu elektronów w mitochondriach. W komórkach ssaków FQNL dodatkowo powodują produkcję wolnych rodników tlenowych w mitochondriach (toksyczność mitochondrialna) i nasilają ogólnoustrojowy stres oksydacyjny. Co ciekawe, w warunkach doświadczalnych ten niekorzystny efekt jest ograniczany przez acetylocysteinę (5, 6).

Effektem toksycznym szczególnie wyrażonym klinicznie i znacznie specyficznym dla FQNL jest degradacja kolagenu (5-7). Antybiotyki te powodują bowiem nasilenie syntezy i aktywności metaloproteinaz 1, 2 i 13, które zmieniają strukturę i następnie „rozpuszczają” włókna kolagenu typu I. Tenocyty – przekształcone, wydłużone fibroblasty o dużej elastyczności produkujące kolagen w obrębie ścięgien – ulegają zwyrodnieniu wodniczkomowemu (wakuolizacji), obrzmieniu i ostatecznie apoptozie.

TRADYCYJNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Tendinopatia, zapalenie i zerwanie ścięgien piętowych (Achillesa) zostały zidentyfikowane około 10 lat temu jako pierwsze objawy „kolagenotoksyczności” FQNL (kolagen stanowi 70% suchej masy ścięgna, 90% to kolagen typu I, a 10% – typu III) (2). Powikłania te dotyczą wszystkich antybiotyków z grupy FQNL. Objawami klinicznymi są: ból ścięgna (samoistny, przy chodzeniu i uciskowy) i obrzęk w jego przebiegu oraz, w przypadku zerwania – m.in. zniknięcie zarysu ścięgna, nagłe osłabienie zgięcia podszwanego stopy lub jego zniesienie i niemożność stania na palcach. Tendinopatia może ujawnić się już w trakcie leczenia FQNL (nawet 2 godz. po pierwszej dawce) lub do 6 miesięcy po jego zakończeniu; mediana czasu przyjmowania FQNL przed zerwaniem ścięgna Achillesa to 8 dni, a większość powikłań występuje w ciągu pierwszego miesiąca od ekspozycji na lek (8). Powikłanie to nie jest szczególnie częste – analiza reprezentatywnej bazy danych 6 milionów osób leczonych FQNL w USA ujawniła około 30 000 przypadków tendinopatii (0,5%) i 8000 przypadków zerwania ścięgna Achillesa (0,15%) (9). W badaniu prospektywnym 1,7 miliona osób w Kanadzie (przynajmniej 1 raz leczonych FQNL, okres obserwacji do 15 lat) zerwanie ścięgna nastąpiło u 2,1% pacjentów (10). Niemniej jednak ryzyko zapalenia ścięgna Achillesa u osób, które kiedykolwiek przyjmowały FQNL, ulegało w istocie ponad czterokrotnemu zwiększeniu, zaś ryzyko okaleczającego zerwania – dwukrotnemu (9). Czynniki predysponujące to: wiek > 60 lat, płeć żeńska, szczupła budowa ciała (ang. *nonobese*), niewydolność nerek, przyjmowanie glikokortykosteroidów i stan po transplantacji narządów (8, 9).

Powikłania „żołądkowo-jelitowe” są najczęstszymi działaniami niepożądanymi FQNL (do 17% le-

czonych). Leki te mogą powodować: utratę apetytu, nudności, wymioty i dolegliwości dyspeptyczne. Znaczne obawy budzi możliwość zakażenia toksyczną *Clostridium difficile*, objawiającego się początkowo nasiloną, wodnistą biegunką bez domieszki krwi i mogącego doprowadzić nawet do ostrego rozdęcia okrężnicy (łac. *megacolon toxicum*). Infekcja ta staje się coraz częstszym powikłaniem (szczególnie u pacjentów hospitalizowanych), sprawiającym ogromne trudności lecznicze, epidemiologiczne i ekonomiczne. Ryzyko klostrydiozy ulega zwiększeniu o 500% podczas leczenia FQNL (zarówno doustnie, jak i parenteralnie), jest porównywalne lub nieznacznie niższe od ryzyka stosowania penicylin, cefalosporyn i karbapenemów i znacznie niższe do sugestywnych 1600% w przypadku klindamycyny (11, 12). W 2007 roku w Wielkiej Brytanii zalecono ściśle ograniczenie stosowania FQNL. Po 10 latach stwierdzono, że używanie tych antybiotyków spadło o 50%, a występowanie biegunki *Clostridium difficile* obniżyło się o 80% (13).

Fluorochinolony są najbardziej „neurotoksyczne” ze wszystkich grup antybiotyków. Powikłania dotyczące ośrodkowego układu nerwowego są częste (około 10%), niemniej jednak niedostatecznie postrzegane (2, 3). Obejmują one bowiem zarówno łagodne bóle i zawroty głowy, zaburzenia snu i subtelne zmiany nastroju, jak i znaczną sedację, splątanie, delirium, ostrą psychozę (np. manię), halucynacje i całe spektrum napadów drgawkowych – łącznie z dużymi napadami padaczkowymi. Podstawowym mechanizmem neurotoksyczności FQNL jest kompetycyjne „wypieranie” kwasu gamma-aminomasłowego (ang. *gamma-butyric acid* – GABA) z jego receptorów neuronalnych, a za czynniki ryzyka uznaje się: starszy wiek, zaawansowaną miażdżycę, nadczynność tarczycy i jednoczesne stosowanie teofiliny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (2, 3, 14).

Wysypki skórne, świąd i reakcje alergiczne występują rzadko – u około 2% leczonych FQNL. Sporadycznymi działaniami ubocznymi są: gorączka polekowa, fotodermatozy, leukocytoklastyczne zapalenie małych naczyń skóry, pokrzywka, anafilaktyczny obrzęk naczyń ruchomych i ostre śródmiąższowe zapalenie nerek (2, 3). Równie rzadko występują też leukopenia i małopłytkowość.

Hepatotoksyczność FQNL może przejawiać się bezobjawowym i zwykle klinicznie niedostrzeganym wzrostem aktywności transaminaz (1-3% leczonych) i nieznaczną żółtaczką, aczkolwiek również pod postacią ostrej niewydolności wątroby (3, 15). Dane populacyjne (1,5 miliona osób w Kanadzie) wskazują jednak, że stosowanie doustnej moksylub lewofloksacyny związane jest z dwukrotnym wzrostem ryzyka hospitalizacji z powodu ostrego uszkodzenia wątroby w ciągu 30 dni od podania leku (16). Co ciekawe, zależności tej nie obserwowano w przypadku „biochemicznie starszej” FQNL II generacji – cyprofloksacyny.

Dysglikemia (zarówno hiper-, jak i hipoglikemia) jako efekt niepożądany FQNL została zidentyfikowana ponad 10 lat temu i była przyczyną wycofania gatyfloksacyliny po spowodowaniu ponad 20 zgonów (3, 17). W praktyce efekt ten jest jednak zwykle niepostrzegany, szczególnie że już sama infekcja i uogólniony stan zapalny zaburzają homeostazę glukozy lub wyrównanie cukrzycy i mogą wydawać się jedyną przyczyną dysglikemii. Powikłanie to występuje ponad czterokrotnie częściej w porównaniu do „neutralnej” azytromycyny, szczególnie u osób z cukrzycą. Większość badań populacyjnych wskazuje na lewo- i moksyflokscynę jako leki szczególnie predysponujące do dysglikemii, a niektóre – na relatywne bezpieczeństwo stosowania cyprofloksacyliny (18, 19). Możliwość dysglikemii zasługuje na znaczną uwagę, szczególnie w przypadku osób z cukrzycą leczonych FQNL ambulatoryjnie i niedokonujących samokontroli glikemii.

Zaburzenia rytmu serca i nagły zgon sercowy są konsekwencją wydłużenia odstępu QT przez FQNL (20-23). Predysponuje to do groźnej dla życia arytmii, określanej jako częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* lub jako „balet serca”. Krzywa elektrokardiograficzna przypomina bowiem spiralę tańczącą wokół linii izoelektrycznej. W badaniu kanadyjskim (600 000 osób) częstość występowania arytmii komorowej w trakcie leczenia gatyfloksacyną wzrastała blisko 7,5-krotnie, moksyflokscyną – ponad trzykrotnie, zaś cyprofloksacyną – ponad dwukrotnie (20). Co ciekawe, w innym badaniu populacyjnym nie stwierdzono istotnego wzrostu ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego podczas leczenia cyprofloksacyną (21). W reprezentatywnym badaniu tajwańskim (10 mln osób przez 10 lat) zwiększoną częstość arytmii komorowej i zgonu w ciągu pierwszych 7 dni leczenia FQNL stwierdzono jedynie w przypadku moksyflokscacyliny oraz, w mniejszym stopniu – lewofloksacyliny (22). Relatywnie niewielkie działanie arytmogenne cyprofloksacyliny potwierdzono następnie w populacyjnym (1 mln osób) badaniu skandynawskim (23). Czynniki ryzyka arytmii podczas przyjmowania FQNL są: starszy wiek, płeć żeńska, hipokaliemia i hipomagnezemia, niewydolność wątroby, wyniszczenie, infekcja HIV i niedoczynność tarczycy. Z praktycznego punktu widzenia przypomnieć warto niektóre z długiej listy leków wydłużających odstęp QT. Należą do nich m.in. często stosowane: amiodaron, propafenon i sotalol, hydroksyzyna, ketokonazol, flukonazol, loperamid, metoklopramid, cisapryd, buprenorfina, leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, leki rozszerzające oskrzela z grupy beta₂-agonistów oraz antybiotyki makrolidowe (szczególnie azytromycyna). Podawanie FQNL osobom przyjmującym te popularne leki obarczone jest szczególnym i poważnym ryzykiem i powinno być – z oczywistych względów – unikane. Ponadto związek między nagłą śmiercią sercową, np. pacjenta w starszym wieku, po zawa-

le serca i z chorobą obturacyjną płuc, a podaniem antybiotyku FQNL z powodu zapalenia płuc może umknąć uwadze lekarza *ex post*.

NOWE I EWENTUALNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W ostatnich dwóch latach zidentyfikowano szereg dalszych (poza tendinopatią Achillesa) następstw kolagenotoksyczności FQNL. Stosowanie tych antybiotyków uważane jest obecnie za czynnik ryzyka tendinopatii i zapaleń ścięgien również w obrębie rąk i nadgarstków, a szczególnie (zwiększenie o 34%) zespołu cieśni nadgarstka (drętwienie i ból palców nasilające się m.in. nocą) – na skutek obrzęków przebiegających w kanale ścięgien i ucisku na nerw pośrodkowy (24, 25).

Poważnym powikłaniem leczenia FQNL może być również tylne odłączenie ciała szklistego na skutek uszkodzenia obecnych w nim włókien kolagenowych i odwarstwienie siatkówki, grożące całkowitą i nieodwracalną utratą widzenia w tym oku. Objawami prodromalnymi są wrażenia wzrokowe – błyski światła i tzw. męty w polu widzenia. Dotychczas przeprowadzone badania populacyjne nie są jednoznaczne. W 2012 roku ukazało się pierwsze alarmistyczne doniesienie (populacja 1 mln osób w Kanadzie) o 4,5-krotnie zwiększonym ryzyku odwarstwienia siatkówki w trakcie leczenia FQNL (26). Nie znalazło to potwierdzenia w ogólnonarodowym badaniu duńskim (27). Z kolei ostatnie, precyzyjnie zaplanowane badanie, obejmujące 27 500 osób z przebyłym odwarstwieniem siatkówki we Francji, wykazało 1,5-krotny wzrost częstości tego powikłania podczas przyjmowania FQNL i następnych 10 dni; nie stwierdzono związku z przebyłym leczeniem tymi antybiotykami (28). Wyniki opublikowanych wcześniej metaanaliz nie wskazywały wówczas jednoznacznie na związek między stosowaniem FQNL a odwarstwieniem siatkówki (29, 30). Obecnie wydaje się on prawdopodobny (31).

Najgroźniejszym przejawem kolagenotoksyczności FQNL może być jednak „destabilizacja” tętniaka aorty na skutek uszkodzenia błony środkowej tętnicy. Opublikowana w 2015 roku kanadyjska perspektywna analiza populacyjna wykazała po raz pierwszy aż 2,7-krotny wzrost ryzyka pęknięcia lub rozwarstwienia tętniaka aorty, wymagających natychmiastowej interwencji chirurgicznej w trakcie leczenia FQNL (10). Jak dotąd ten złowroźny związek znalazł potwierdzenie (2,4-krotny wzrost ryzyka) w danych ogólnonarodowego rejestru tajwańskiego (32). Do chwili obecnej w bazie PubMed brak jest publikacji negujących jego istnienie (słowa kluczowe: „fluoroquinolones”, „aortic”, „aneurysm”). Wydaje się więc, że obecność tętniaka aorty i, prawdopodobnie, tętniaka każdego innego naczynia należy traktować obecnie jako istotne przeciwwskazanie do podania FQNL.

Przed kilkoma laty amerykańska FDA przyznała też oficjalnie, że FQNL należą do leków

wywołujących neuropatię obwodową. Stwierdzono m.in., że ryzyko wystąpienia neuropatii lub nawet polineuropatii (ból, mrowienie, parestezje, niedoczulica, osłabienie mięśni, niedowład kończyny itp.) wzrasta blisko dwukrotnie w trakcie przyjmowania FQNL, zaburzenia występują szybko (1-2 dni) po ekspozycji na lek, narastają dość gwałtownie i mogą przewlekać się przez kilkanaście miesięcy lub być nieodwracalne (33, 34).

Istnieją również przekonujące doniesienia o kilkakrotnie zwiększonym ryzyku ostrego uszkodzenia nerek – szczególnie u chorych otrzymujących inhibitory konwertazy angiotensyny I (35, 36). Innym działaniem niepożądanym FQNL jest gwałtowne nasilenie objawów miastenii (nużliwość mięśni, *myasthenia gravis*) – nawet do stanu zagrażającego życiu (37). Wielce sugestywny jest opis serii przypadków uszkodzeń wielonarządowych, które postępowały mimo zaprzestania podawania FQNL. U pacjentów tych pojawiły się nieomal jednocześnie: tendinopatia, osłabienie mięśniowe, polineuropatia

obwodowa, dysfunkcja nerwowego układu autonomicznego, zaburzenia snu, sfery psychicznej i ostatecznie – świadomości i przytomności (38).

PODSUMOWANIE

Podsumowując, FQNL są antybiotykami nadal skutecznymi i przydatnymi w codziennej praktyce lekarskiej. Cyprofloksacyna znajduje się ponadto na prestiżowej liście 410 najbardziej efektywnych i bezpiecznych leków, jakimi dysponuje współczesna medycyna (WHO List of Essential Medicines) (39). Fluorochinolony są stosowane powszechnie na całym świecie, a roczny przychód producentów ze sprzedaży samej cyprofloksacyny tylko w Europie wynosi ponad 1,5 miliarda euro. Pamiętać należy jednak o szybko narastającej oporności bakteryjnej, zawężającej się liście wskazań oraz rosnącym spektrum przeciwwskazań i nowo identyfikowanych działań niepożądanych FQNL, z których znaczna część może być jednak klinicznie niepostrzegana.

PIŚMIENNICTWO

1. Outpatient Antibiotic Prescriptions – United States, 2014. Centers for Disease Control and Prevention; http://www.cdc.gov/getsmart/community/pdfs/annual-reports-summary_2014.pdf. (data dostępu: 28.04.2017).
2. Information for Healthcare Professionals: Fluoroquinolone Antimicrobial Drugs. US Food and Drug Administration; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126085.htm> (data dostępu: 28.04.2017).
3. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. US Food and Drug Administration; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm> (data dostępu: 28.04.2017).
4. Oreagba IA, Oshikoya KA, Ogar C et al.: Adverse reactions to fluoroquinolones in the Nigerian population: an audit of reports submitted to the National Pharmacovigilance Centre from 2004 to 2016. *Pharmacol Res Perspect* 2017; 5: 1-12.
5. Kalghatgi S, Spina CS, Costello JC et al.: Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci Transl Med* 2013; 5: 1-6.
6. Naeem A, Badshah SL, Muska M et al.: The current case of quinolones: synthetic approaches and antibacterial activity. *Molecules* 2016; 21: 9-12.
7. Tsai WC, Hsu CC, Chen CP et al.: Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *J Orthop Res* 2011; 29: 67-73.
8. Khaliq Y, Zhanel GG: Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1404-1410.
9. Wise BL, Peloquin C, Choi H et al.: Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. *Am J Med* 2012; 125: 3-8.
10. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA: Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open* 2015; 5: 3-6.
11. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN: Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2326-2332.
12. Vardakas KZ, Triggidis KK, Boukouvava E, Falagas ME: *Clostridium difficile* infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48: 1-10.
13. Cutting Fluoroquinolone Use May Be Key to Quelling C. Diff. Outbreaks. *Medscape* Feb 02, 2017.
14. Halliwell RF, Davey PG, Lambert JJ: Antagonism of GABAA receptors by 4-quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 457-462.
15. Van Bambeke F, Tulkens PM: Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes. *Drug Saf* 2009; 32: 359-378.
16. Paterson JM, Mamdani MM, Manno M et al.: Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. *CMAJ* 2012; 184: 1565-1570.
17. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A et al.: Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med* 2006; 354: 1352-1357.
18. Chou HW, Wang JL, Chang CH et al.: Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 971-980.
19. Aspinall SL, Good CB, Jiang R et al.: Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect? *Clin Infect Dis* 2009; 49: 402-408.
20. Lapi F, Wilchesky M, Kezouh A et al.: Fluoroquinolones and the risk of serious arrhythmia: a population – based study. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1457-1465.
21. Ray WA, Murray KT, Hall K et al.: Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366: 1881-1890.
22. Chou HW, Wang JL, Chang CH et al.: Risks of cardiac arrhythmia and mortality among patients using new-generation macrolides, fluoroquinolones, and β -lactam/ β -lactamase inhibitors: a Taiwanese nationwide study. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 566-577.
23. Inghammar M, Svanström H, Melbye M et al.: Oral fluoroquinolone use and serious arrhythmia: bi-national cohort study. *BMJ* 2016; 352: 1-5.
24. Berger I, Goodwin I, Buncke GM: Fluoroquinolone-associated tendinopathy of the hand and wrist: a systematic review and case report. *Hand (N Y)* 2017 Apr 1: 1558944717701237.
25. Cheng JZ, Sodhi M, Etminan M, Carleton BC: Fluoroquinolone use and risk of carpal tunnel syndrome: a pharmacoepidemiologic study. *Clin Infect Dis* 2017 Apr 24. DOI: 10.1093/cid/cix362.
26. Etminan M, Forooghian F, Brophy JM et al.: Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA* 2012; 307: 1414-1419.
27. Pasternak B, Svanström H, Melbye M, Hviid A: Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment. *JAMA* 2013; 310: 2184-2190.
28. Raguideau F, Lemaitre M, Dray-Spira R, Zureik M: Association between oral gluroquinolone use and retinal detachment. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 415-421.
29. Chui CS, Wong IC, Wong LY, Chan EW: Association between oral fluoroquinolone use and the development of retinal detachment: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 971-978.
30. Alves C, Penedones A, Mendes D, Batel Marques F: A systematic review and meta-analysis of the association between systemic fluoroquinolones and retinal detachment. *Acta Ophthalmol* 2016; 94: 251-259.
31. Do Fluoroquinolones Increase Retinal Detachment Risk? *Recent Data Unclear*. *Medscape* Feb 10, 2017.

32. Lee CC, Lee MT, Chen YS et al.: Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1839-1847.
33. FDA Strengthens Neuropathy Warning for Fluoroquinolones. *Medscape* Aug 15, 2013.
34. Etminan M, Brophy JM, Samii A: Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy: a pharmacoepidemiologic study. *Neurology* 2014; 83: 1261-1263.
35. Bird ST, Etminan M, Brophy JM et al.: Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ* 2013; 185: 475-482.
36. Lomaestro BM: Fluoroquinolone-induced renal failure. *Drug Saf* 2000; 22: 479-485.
37. Jones SC, Sorbello A, Boucher RM: Fluoroquinolone-associated myasthenia gravis exacerbation: evaluation of postmarketing reports from the US FDA adverse event reporting system and a literature review. *Drug Saf* 2011; 34: 839-847.
38. Golomb BA, Koslik HJ, Redd AJ: Fluoroquinolone-induced serious, persistent, multisymptom adverse effects. *BMJ Case Rep* 2015; 10: 5-8.
39. Essential medicines. World Health Organization; <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (data dostępny: 24.05.2017).

otrzymano/received: 14.06.2017
zaakceptowano/accepted: 06.07.2017