**List dr. Todda R. Plumb'a
do lekarzy i pacjentów.**

 **Drodzy Lekarze,

Prawdopodobnie jesteście świadomi tego, że chemioterapeutyki klasy fluorochinolonów są użyteczne przy niektórych poważnych infekcjach.
Niestety mają też również długą historię poważnych działań niepożądanych z których wiele jest długoterminowa.(1)
Z powodu tych następstw niektóre z tych leków zostały usunięte z praktyki lekarskiej lub ich użycie zostało znacząco ograniczone. Poza poważnym zagrożeniem życia, mogą wystąpić również reakcje o bardziej przewlekłym charakterze. Spektrum działań niepożądanych jest bardzo szerokie. Pacjenci cierpiący z tego powodu są często źle diagnozowani, polecani do konsultacji psychiatrycznej lub niesłusznie określani jako „trudni pacjenci”.
Znaczna część lekarzy nie została odpowiednio uświadomiona z jak poważnymi dla zdrowia reakcjami niepożądanymi wiąże się użycie tej klasy leków, niejednokrotnie powodując u pacjenta trwałą niepełnosprawność.
Badania po wprowadzeniu pewnych fluorochinolonów wykazały, że częstość występowania działań niepożądanych jest znacznie wyższa niż pierwotnie zgłoszono w badaniach przedklinicznych. (1,2,3)
Jesteście pewnie świadomi tego, że fluorochinolony zalicza się do grupy inhibitorów topoizomerazy II (gyraza DNA) i topoizomerazy IV. Jest to proces działania podobny do wielu leków przeciwnowotworowych. Ze względu na ich podobne mechanizmy, nic dziwnego, że fluorochinolony, tak jak wiele leków przeciwnowotworowych, mają podobne profile toksyczności.
Miały miejsce badania nad zahamowaniem wzrostu nowotworowych chondrocytów chrzęstniakomięsaka przy użyciu fluorochinolonów. (4)
Pacjenci u których wystąpiły działania niepożądane mogą mieć prawdziwy miks objawów: uszkodzenia CNS, depresja, bezsenność, napady lęku i ataki paniki, podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe i zaburzenia wzroku. Mogą one także przebiegać z neuropatią obwodową, zazwyczaj typu małego włókna i zaburzenie czucia bólu i temperatury, a także często z udziałem większych nerwów czuciowych i ruchowych. Może również wystąpić spontaniczna aktywność mięśni z fasciculations i myokymia, mogą również pojawić się miokloniczne szarpnięcia.
Wielu ma obrażenia mięśniowo-szkieletowe ze zwyrodnieniem chrząstki i ścięgna, które często prowadzi do zerwania ścięgna i ciężkiego, przewleklego bólu mięśniowo-szkieletowego długo po tym jak terapia została zakończona. (1,2,3,4,5,6,7,8)
Ten kompleks symptomatologii zazwyczaj nie ustępuje po zaprzestaniu podawania fluorochinolonów i w rzeczywistości może się pogorszyć. Wielu pacjentów stanie się niepełnosprawnymi na lata. (1)

Mechanizm urazu nie jest w pełni oczywisty. Po przeprowadzonych badaniach udało się powiązać następujące możliwe mechanizmy:
1. Zahamowanie lub zaburzenie OUN receptora GABA. (9)
2. Wyczerpanie się magnezu i zaburzenia komórkowej funkcji enzymatycznej. (10)
3. Zakłócenie funkcji mitochondriów i produkcji energii. (11,12)
4. Uraz oksydacyjny i śmierć komórek. (14)
Wydaje się, że są to zaburzenia funkcjonalne i nieprawidłowości strukturalne, zwykle nie widoczne na badaniach radiologicznych. (13) Pacjenci mogą mieć nieprawidłowe badania EMG / WO, zmienioną strukturę neurologiczną skóry oraz jej gęstości, zaburzoną wrażliwość na bodźce zewnętrzne (dotyk, temperaturę), zaburzenia Autonomicznego Układu Nerwowego, objawiające sie zaburzeniami naczynioruchowymi, powodując uderzenia ciepła, nadmierną potliwość, zaburzenia snu, symptomów występujących w czasie menopauzy. U wielu pacjentów mogą również występować zaburzenia gospodarki hormonalnej w tym: przeciwciał przeciwtarczycowych i zaburzenia czynności tarczycy, zaburzenia czynności nadnerczy z hiper lub hypocortisolism, hipogonadyzmu, hipoglikemii lub hiperglikemii. Mogą także wystąpić zaburzenia czynności przysadki mózgowej. (13)
U większości pacjentów cierpiących z powodu tych skutków ubocznych, bardzo wyraźny początek objawów był czasowo związany z przebiegiem przyjmowania fluorochinolonów. (13) Często stosowali je w połączeniu z kortykosteroidami lub NLPZ, które powodują zwiększoną częstotliwość występowania działań niepożądanych. (10,13)
Jak dotąd nie jest znane naukowo udowodnione skuteczne leczenie.
Oczywiście inne choroby o podobnych objawach muszą być starannie wykluczone.
Duża społeczność tych pacjentów dzieli się informacjami za pomocą Internetu.
Ich liczba rośnie wraz ze wzrostem przepisywania fluorochinolonów.
Wielu z tych pacjentów to specjaliści, tacy jak ja, którzy zostali dotknięci przez te leki.

Z poważaniem,
Todd R. Plumb MD**

Przypisy:
1. Cohen JS; Peripheral Neuropathy Associated With Fluoroquinolones Annals of Pharmacotherapy. 2001;35(12):1540-1547
2. Francesca Lunzer Kritz; New Cipro, Same Side Effects, Washington Post, December 24, 2002.
3. Shepard CW et al; Antimicrobial Postexposure Prophylaxis for Anthrax: Adverse Events and Adherence Emerging Infectious Diseases ¡E Vol. 8, No. 10, October 2002
4. Fox EJ et al; The effects of ciprofloxacin and paclitaxel on metastatic and recurrent chondrosarcoma COMMUNITY ONCOLOGY November/December 2005
5. Physisicans Desk Referfence 2006
6. de Bazignan DA etal; Psychiatric adverse effects of fluoroquinolone: review of cases from the French pharmacologic surveillance database[Article in French] Rev Med Interne. 2006 Jun;27(6):448-52. Epub 2006 Mar 9
7. FDA Medical Bulletin \* October 1996 \* Volume 26 Number 3. Reports of adverse events with fluoroquinolones
8. Saint F. etal; Tendinopathy associated with fluoroquinolones: individuals at risk, incriminated physiopathologic mechanisms, therapeutic management [Article in French]. Prog Urol. 2001 Dec;11(6):1331-4.
9. De Sano A. etal; Adverse Reactions to Fluoroquinolones. An Overview on Mechanistic Aspects Current Medicinal Chemistry 2001, 8, 371-384 371
10. Stahlmann R. etal; Effects of magnesium deficiency on joint cartilage in immature Beagle dogsimmunohistochemistry, electron microscopy, and mineral concentrations, Archives of Toxicology. Jan. 2000 73(11,12)
11. Hayem G. Cytofluorometric analysis of chondrotoxicity of fluoroquinolone antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother. 1994 Feb;38(2):243- 7.
12. Kozie[lstrok]; Ciprofloxacin reduces mitochondrial potential and inhibits calcium entry into Jurkat cells
R European Journal of Biochemistry 2003; 1 Supplement 1 July: Abstract number: P4.8-33., Zab[lstrok]ocki K., Szczepanowska
13. http://health.groups.yahoo.com/group/quinolones/
14. Simonin MA etal. Pefloxacin-Induced Achilles Tendon Toxicity in Rodents: Biochemical Changes in Proteoglycan Synthesis and Oxidative Damage to CollagenAntimicrobial Agents and Chemotherapy, April 2000, p. 867-872, Vol. 44, No. 4