**Informacja na temat toksyczności antybiotyków z grupy Fluorochinolonów:**

**Ciprofloksacyna:** Cipronex, Cetraxal, Ciloxan, Ciphin, Ciprinol, Ciprobay, Ciprofloxacin, Cipropol, Proxacin

**Norfloxacyna:** Nolicin, Norsept, Chibroxin

**Levofloxacyna:** Levalox, Levofloxacin, Levoxa, Oftaquix, Oroflocina, Tavanic, Xyvelam

**Moksyfloxacyna:** Floxamic, Avelox, Floxitrat,Moloxin, Monafox, Vigamox

**Ofloxacyna:** Floxal, Oflodinex, Ofloxacin, Ofloxamed, Tarivid

**Pefloxacin:** Abactal

Badania i obserwacje kliniczne wskazują na wysoką i nieodwracalną toksyczność antybiotyków z tej grupy w przypadku podania dawki skumulowanej w postaci kilku serii terapeutycznych w przeciągu kilku lat. Wynika ona z faktu, że inicjują one powolne, systematyczne, postępujące uszkadzanie mitochondriów.

**Prawdopodobny Mechanizm:**

Antybiotyki te hamują dysmutazę nadtlenkową (SOD) we krwi. Więc prawdopodobnie również SOD mitochondrialną, która jest jednym z najważniejszych enzymów mitochondrialnych, którego mutacja jest letalna w okresie wczesnozarodkowym.

**Enzym: Dysmutaza nadtlenkowa mitochondrialna** **(SODm)** usuwa rodniki O2- powstające przez wyciek elektronów (e- + O2  -> O2-) z łańcucha cytochromów z szybkością  0.1-0.2 Ampery w przeliczeniu na całego człowieka w warunkach spoczynkowych, fizjologicznych. Jest on więc główną, pierwszą barierą antyoksydacyjną. Przy uszkodzeniu cytochromów lub niedoborze Ubichinolu (Q10) wyciek ten się nasila do ponad 1 Ampera.

W przypadku fluorochinolonów – mają one podobną budowę do chinonów tworzących m.in. koenzym Q10 – główny przenośnik elektronów w łańcuchu cytochromów. Tak, więc FQ uszkadzają zarówno misterną strukturę cytochromów, przez co nasilają wyciek elektronów, jak i wyłączają dysmutazę nadtlenkową SOD, która jest pierwszą barierą usuwającą rodniki O2-.

Skutek: Masywny stres oksydacyjny w mitochondriach. Masywne, powoli postępujące uszkodzenie DNA mitochondrialnego, które to DNA jest stale rozwinięte, a więc bardzo podatne na uszkodzenia wolnorodnikowe. Komórka próbuje się bronić usuwając uszkodzone mitochondria, jednak nowo powstające (przez podział) mitochondria mają również zaburzoną (nieco mniej) strukturę cytochromów, więc dalej generują stres oksydacyjny i się szybciej starzeją.

Tak więc mamy bombę z opóźnionym zapłonem rozwalającą DNA mitochondrialne.

Stopniowo postępuje coraz szybsza degradacja mitochondriów, bo zaburzona jest struktura nowo tworzonych cytochromów na bazie uszkodzonego DNA mitochondrialnego.

Na powyższe zjawisko nie ma lekarstwa, można jedynie podawać wysokie dawki antyoksydantów, by spowalniać proces dalszej destrukcji oraz pobudzać rozmnażanie się mitochondriów, by te mniej uszkodzone się rozmnażały, a te bardziej uszkodzone były usuwane. Terapią przyszłości będą kiedyś przeszczepy mitochondriów.

 **Gdy dawka skumulowana w przeciągu kilku lat przekroczy wartość progową, indywidualną dla różnych osób, pojawiają się  trudno odwracalne  uszkodzenia wielonarządowe ze szczególnym wskazaniem na uszkodzenia ścięgien (np. pękanie ścięgien Achillesa i neuropatie).**

Fakt obserwowanej dawki progowej inicjującej masywne objawy może wynikać z przekroczenia zdolności komórki do usuwania uszkodzonych mitochondriów i zastępowania ich nieuszkodzonymi (mniej uszkodzonymi).

**Podobną zależność obserwuje się dla oddziaływania promieniowania jonizującego w przebiegu radioterapii. Dopóki dawka skumulowana promieniowania jest istotnie niższa niż dawka progowa, komórki są w stanie się „podnieść” po dawce promieniowania. Po przekroczeniu dawki progowej, już nie są w stanie.**

Istnieją duże podobieństwa w molekularnych mechanizmach działania FQ i promieniowania jonizującego. Jest jednak istotna różnica: Na promieniowanie jonizujące najbardziej wrażliwe są komórki szybko dzielące się (nabłonek jelitowy, szpik) a na FQ najbardziej wrażliwe są komórki wolno dzielące się: układ nerwowy, ścięgna, mięśnie). Wynika to z faktu, że promieniowanie jonizujące działa również na DNA jądrowe zaburzając procesy dzielenia się komórek, natomiast po FQ, DNA jądrowe nie jest aż tak uszkadzane, więc tkanka dzieląca się jest w stanie w większym stopniu zregenerować się poprzez apoptozę komórek z bardziej uszkodzonymi mitochondriami i rozmnożenie komórek nieco zdrowszych.

Opracował:

Prof. UAM dr hab. lek. neurolog

Krzysztof Michalak

**Fragment książki dr Jay S. Cohena: “How we can halt the Cipro and Levaquin catastrophe - The-Worst-Medication-Disaster-In-U.S.-History”**

“The FDA itself has received nearly 50,000 unique case reports in which the only likely culprit is one of these drugs. Yet 50,000 case reports received over fifteen years time (1998-2013) are not many in comparison to the 30,000,000,000 of these antibiotics prescribed each year to patients in America. So the FDA's numbers are only the tip of a mammoth iceberg. The FDA's own studies have proven it identifies only 5 percent or fewer of actual reactions that occur with prescription drugs. Thus, once again the FDA has underestimated the likely actual count of perhaps as many as 500,000 severe reactions to fluoroquinolones or perhaps far more.”

**Tłumaczenie:**

FDA otrzymało blisko 50.000 unikalnych opisów przypadków, w których jedyną prawdopodobną przyczyną jest jeden z tych leków. 50.000 opisów przypadków otrzymanych w czasie ponad piętnastu lat czasu (1998-2013), to nie wiele w porównaniu do 30,000,000,000 tych antybiotyków przepisywanych pacjentom każdego roku w Ameryce. Liczby FDA to tylko wierzchołek mamuciej góry lodowej. Własne badania FDA wykazały, że identyfikują one tylko 5 procent lub mniej rzeczywistych odczynów niepożądanych, które wystąpiły po lekach na receptę. W ten sposób, po raz kolejny FDA lekceważy prawdopodobną rzeczywistą liczbę prawdopodobnie aż 500.000 ciężkich reakcji na fluorochinolony..."

Literatura:

1. Adverse Drug Reactions Related to the Use of Fluoroquinolone Antimicrobials, Drug Safety 2003; 26 (2): 109-120

2. Assessment on the adverse effects of Aminoglycosides and Floroquinolone on sperm parameters and male reproductive tissue. A systematic review, *Iran J Reprod Med Vol. 13. No. 3. pp: 125-134, March 2015* Systematic

3. Bactericidal Antibiotics Induce Mitochondrial Dysfunction and Oxidative, DOI: 10.1126/scitranslmed.3006055, *Sci Transl Med* 5, 192ra85 (2013); Sameer Kalghatgi *et al.*

*4.* BLADDER DYSFUNCTION IN PERIPHERAL NEUROPATHIES AHMET Z. BURAKGAZI, BANDER ALSOWAITY, ZEYNEP AYDIN BURAKGAZI, DOGAN UNAL, and JOHN J. KELLY

5. Delayed Cytotoxicity and Cleavage of Mitochondrial DNA in Ciprofloxacin-Treated Mammalian Cells JEFFREY W. LAWRENCE, DANIEL C. CLAIRE, VOLKMAR WEISSIG, AND THOMAS C. ROWE, Accepted July 1 7, 1996, Molecular Pharmacology, 50:1178-1188 (1996)

6. Diplopia and Fluoroquinolones, *Frederick W. Fraunfelder, Frederick T. Fraunfelder, Ophthalmology 2009;116:1814–1817,2009 by the American Academy of Ophthalmology*

*7.* Department of Health and Human Services Public Health Service Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research Office of Surveillance and Epidemiology Pharmacovigilance Review Date: April 17, 2013

8. General Fluoroquinolones and tendon disorders, Åsa Melhus*, Expert Opin. Drug Saf. (2005), 4(2):299-309*

*9.* Fluoroquinolones Impair Tendon Healing in a Rat Rotator Cuff Repair Model A Preliminary Study

Alice J.S. Fox, Michael O. Scha¨ r, Florian Wanivenhaus,Tony Chen, Erik Attia, Nikolaus B. Binder, Miguel Otero, Susannah L. Gilbert, Joseph T. Nguyen, Salma Chaudhury, Russell F. Warren, and Scott A. Rodeo, Investigation performed at the Hospital for Special Surgery, New York, New York, USA, *Am J Sports Med* 2014 42: 2851

10. Oral toxicity of pefloxacin norfloxacin ofloxacin and ciprofloxacin: comparison of biochemiacl and histopathologiacl effects on Achilles tendon in rats, J Tox. Sci V36 No 3 339-345,2011

11. Long Term Adverse Reactions to Fluoroquinolone Antibiotic Treatments from DNA-Adduction

limits use as a First Line Treatment Protocol Fluoroquinolone Antibiotics Propensity to Adduct to Human DNA. DNA-Adduct Testing Project Results By Joseph King, Fluoroquinolone Toxicity Research Coordinator

12. MitochondrialQualityControlandMuscleMassMaintenance *VaninaRomanello and MarcoSandri , Frontiers in Physiology ,* doi: 10.3389/fphys.2015.00422

13. Musculoskeletal Complications of Fluoroquinolones: Guidelines and Precautions for Usage in the Athletic Population Mederic M. Hall, Jonathan T. Finnoff, Jay Smith, Musculosceletal medicine *PM R 2011;3:132-142*

*14.* New Support for Association Between Fluoroquinolones and Peripheral Neuropathy, Valeo, Tom, Neurology Today: 2 October 2014 Volume 14 Issue 19 p 41–44 doi: 10.1097/01.NT.0000455669.44131.2d

15. Nonantibiotic Effects of Fluoroquinolones in Mammalian Cells, THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY VOL. 290, NO. 36, pp. 22287–22297, September 4, 2015

16. Oral fluoroquinolone use and risk of peripheral neuropathy, © 2014 American Academy of Neurology 1261

17. Oxidative Stress Induced by Fluoroquinolones on Treatment for Complicated Urinary Tract Infections in Indian Patients Talla V, Veerareddy, Journal of Young Pharmacists Vol 3 / No 4, p.304

18. Peripheral neuropathy and Guillain-Barré syndrome risks associated with exposure to systemic fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis, Ayad K. Ali, Annals of Epidemiology, 24 (2014) 279-285

19. Peripheral Neuropathy Associated with Fluoroquinolones, Jay S Cohen, *The Annals of Pharmacotherapy,*  *2001 December, Volume 35*

20. Peripheral sensory disturbances related to treatment with fluoroquinolones,

Karin Hedenmalm and Olav Spigset, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1996) 37, 831-837

21. Permanent Peripheral Neuropathy: A Case Report on a Rare but Serious Debilitating Side-Effect of Fluoroquinolone Administration, Jacquelyn K. Francis, BA1 and Elizabeth Higgins, MD, Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports, DOI: 10.1177/2324709614545225

22. Platelet-Rich Plasma Protects Tenocytes From Adverse Side Effects of Dexamethasone and Ciprofloxacin, *Am J Sports Med* 2011 39: 1929, DOI: 10.1177/0363546511407283

23. FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics, *Limits use for acute bacterial sinusitis, acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis and uncomplicated urinary tract infections*

For Immediate Release, July 26, 2016

24. Probable Levofloxacin-Induced Thrombocytopenia in a Patient Previously on Ciprofloxacin: A Case Report and Literature Review, A. Justine Landi and Robert Burkes, Case Reports in Medicine

Volume 2016, Article ID 2860645, 3 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2860645>

25. Rupture of multiple tendons after levofloxacin therapy, Denis Braun, Nadine Petitpain, Françoise Cosserat, Damien Loeuille, Suleiman Bitar, Pierre Gillet, Philippe Trechot, Joint Bone Spine 71 (2004) 586–587

26. Suppression of Rat Hepatic Cytochrome P450s by Protein-Calorie Malnutrition: Complete or Partial Restoration by Cysteine or Methionine Supplementation,Min Kyung Cho, Yoon Gyoon Kim, Myung Gull Lee, and Sang Geon Kim2, Archives of Biochemistry and Biophysics, Vol. 372, No. 1, December 1, pp. 150-158, 1999, Article ID abbi.1999.1482

27. The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects

TOM LYNCH and AMY PRICE, *American Family Physician* www.aafp.org/afp *Volume 76, Number 3,*  *August 1, 2007*

*28.* The perils of prescribing Fluoroquinolones, Vol 62, No 4, 2013, The Journal of Family Practice

29. The Poisoning of America: The Rise of 'Mystery' Illnesses Including Chronic Fatigue Syndrome,

Fibromyalgia, and Gulf War Syndrome, November 13, 2002 · [www.ProHealth.com](http://www.ProHealth.com)

30. The Risk of Fluoroquinoloneinduced Tendinopathy and Tendon Rupture What Does The Clinician Need To Know?, Grace K. Kim, DO; James Q. Del Rosso, DO, FAOCD, April 2010 Volume 3 Number 4, Clinical and aestetic dermatology, p.49