



TOKSIČNI EFEKTI HINOLONA: DOKAZI IZ PRETKLINIČKIH I KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA



Sara Vasović¹, Dušan Prodanović², Lucija Vasović¹, Nebojša Stilinović², Velibor Vasović²,

Ana Tomas Petrović²

¹Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

²Department of Pharmacology, Toxicology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Uvod: Fluorohinoloni predstavljaju jednu od najpropisivanijih grupa antibiotika u svetu. Uprkos njihovoj efikasnosti, fluorohinoloni su povezani sa značajnim toksičnim efektima, uključujući tendinopatije, aortopatije i neurotoksičnost, što dovodi do ozbiljnih kliničkih posledica.

Metodologija: Pretraga naučnih radova sprovedena je na osnovu ključnih reči poput "quinolone", "adverse effects" i "tendon injury" koristeći baze podataka poput Google Scholar. Analizirani su radovi dostupni na engleskom jeziku, objavljeni pre marta 2023. godine, s fokusom na rezultate iz kontrolisanih istraživanja i retrospektivnih analiza.

Cilj: Cilj ovog istraživanja bio je integrisati dokaze iz pretkliničkih i kliničkih ispitivanja kako bi se sagledala priroda i mehanizam toksičnih efekata fluorohinolona, s posebnim fokusom na tendinopatije i oštećenja aorte.

Rezultati: Pretklinička istraživanja ukazuju da fluorohinoloni, poput ciprofloksacina, povećavaju ekspresiju matriksnih metaloproteinaza (MMP) i smanjuju sintezu inhibitora ovih enzima (TIMP), što dovodi do slabljenja ekstracelularnog matriksa tetiva i zida aorte. Kod miševa sa Marfanovim sindromom, ciprofloksacin je povećao incidencu rupture aorte na 79%, uz značajnu fragmentaciju elastičnih vlakana i smanjenu ekspresiju enzima LOX. U istraživanjima na pacijentima, incidenca tendinopatija uzrokovanih fluorohinolonima iznosila je između 0,5% i 2%, dok je kod osoba starijih od 60 godina rizik povećan za čak 8,3 puta. Klinička ispitivanja su takođe potvrdila da istovremena primena fluorohinolona i glukokortikoida nosi devet puta veći rizik od razvoja tendinopatija.

Zaključak: Rezultati ukazuju na jaku povezanost između primene fluorohinolona i razvoja toksičnih efekata, posebno kod pacijenata sa predispozicijama poput kardiovaskularnih bolesti i starije populacije. Zbog ozbiljnih posledica, preporučuje se oprez u propisivanju ovih lekova, posebno u rizičnim grupama, uz razmatranje alternativnih terapija.

Tabela 1. Klinička istraživanja i toksični efekti hinolona

REFERENCA	TIP STUDIJE	KARAKTERISTIKE	INTERVENCIJA
Baik et al, 2020	opservaciona retrospektivna studija	65 godina, isključeni sa rupturom tetive u prvih godinu dana lečenja	Moksifloksacin, ciprofloksacin, levofloksacin, ofloksacin Kontrola- amoksisilin, amoksisilin-klavulanska, azitromicin, cefaleksin
Tran et al, 2023	kohortna retrospektivna	19 do 64 god. sa zapaljenjem srednjeg ili spoljašnjeg uva	Oralni fluorohinoloni (ciprofloksacin, ofloksacin) kontrolna grupa- neomicin, azitromicin i amoksisilin
Newton et al, 2021	Kohortna studija (retrospektivna)	18-64 god. bez dijagnostikovane AA/AD, skorašnjeg lečenja AB i skorašnje hospitalizacije	Ciprofloksacin, levofloksacin, moksifloksacin Komparativni AB-amoksisilin-klavulanska kiselina, azitromicin, cefaleksin, klindamcin, sulfametoksazol-trimetoprim
Son et al, 2022	usađena studija tipa slučaj-kontrola	>40 god. isključeni ako su ranije lečeni FH i sa dijagnostikovanom AA ili AD	Godinu dana: balofloksacin, ciprofloksacin, enoksacin, gatifloksacin, gemifloksacin, levofloksacin, lomefloksacin, moksifloksacin, norfloksacin, ofloksacin, tosufloksacin, zabofloksacin
Chen et al, 2022	kohortna studija (retrospektivna)	odrasli pacijenti koji su preživeli nakon hospitalizacije zbog AD ili AA	FH Kontrola-amoksisilin
Dong et al, 2020	usađena studija tipa slučaj-kontrola	≥20 god. Isključeni sa istorijom AA/AD i bilo kojim urođenim poremećajem koji ih potencijalno predisponira za AA/AD	FH 60-day risk window Kontrola amoksisilin-klavulanska, ampicilin-sulbaktam, cefalosporini širokog spektra