

# ФТОРХИНОЛОНЫ: АКЦЕНТ НА ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Доцент кафедры терапии ФИПО им. проф.  
А.И. Дядыка, доц. к.м.н. Цыба И.Н.

Донецк 2021

# Классификация хинолонов

I поколение - нефторированные хинолоны –  
налидиксовая к-та (1960);

*Фторированные хинолоны - фторхинолоны*

II поколение – граммотрицательные фторхинолоны -  
норфлоксацин (1986); ципрофлоксацин (1987);  
офлоксацин (1991); ломефлоксацин (1992);

III поколение – респираторные фторхинолоны –  
левофлоксацин, спарфлоксацин ( 1997);

IV поколение – респираторные + анаэробные  
фторхинолоны - гемифлоксацин, моксифлоксацин (1999);  
гatifлоксацин (2000).

# ФТОРХИНОЛОНЫ: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



1. K. Drlica, Current Opinion in Microbiology. 1999; 2: 504-8.
2. Hwang DG. Surv Ophthalmol. 2004; 49 (Suppl. 2): S79-83.
3. Zhanel G. Can J Infect. Dis. 1999;10:207.



# ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ ФТОРХИНОЛОНОВ

1. Уникальный механизм бактерицидного действия (подавление функции ДНК-гиразы), в связи с чем нет перекрестной резистентности с бета-лактамами и аминогликозидами.
2. Воздействуют на бактерии как в фазе роста, так и в фазе покоя.
3. Хорошо проникают в ткани и биологические жидкости, в костную ткань, предстательную железу.
4. Активность не изменяется в кислой среде воспаленных тканей.
5. Удобны в применении: 1-2-х кратный режим дозирования.
6. Постантибиотический эффект.
7. Экономичный режим «ступенчатой терапии» (в/в - внутрь).

# **ФТОРХИНОЛОНЫ - ХАРАКТЕРИСТИКА**

- **Препараты группы высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных аэробных бактерий, в первую очередь, энтеробактерий (кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, энтеробактера, клебсиеллы, протей, серратий), а также гемофильной и синегнойной палочек. К ним чувствительны стафилококки, листерии, бруцеллы. Умеренно чувствительны к препаратам группы стрептококки (включая пневмококки), микобактерии туберкулеза и внутриклеточные возбудители - хламидии.**
- **Малочувствительны к большинству фторхинолонов анаэробы (особенно бактериоды), энтерококки, уреоплазмы.**
- **III и IV поколение фторхинолонов, отличаются от предыдущих поколений более выраженной противокочковой (в частности противопневмококковой активностью), а также активностью в отношении анаэробов.**



# Хинолоны. Фторхинолоны

## ■ Нежелательные реакции общие для всех ХЛ

- *ЖКТ:* изжога, боль в эпигастральной области, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея.
- *ЦНС:* ототоксичность, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.
- *Аллергические реакции:* сыпь, зуд, ангионевротический отек; фотосенсибилизация (наиболее характерна для ломефлоксацина и спарфлоксацина).

## ■ Нежелательные реакции характерные для ХЛ

- *Гематологические реакции:* тромбоцитопения, лейкопения; при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - гемолитическая анемия.
- *Печень:* холестатическая желтуха, гепатит.



▣ Фторхинолоны используются в медицине уже более 30 лет. Тем не менее, благодаря методу спонтанных сообщений, в последние годы было выявлено много новых аспектов профиля их безопасности, в частности, разрывы сухожилий (2008 г.), периферическая нейропатия (2013 г.), возможность одновременного развития нескольких необратимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) (2016 г.) , что привело к ограничению использования данной группы антимикробных препаратов (АМП) при ряде неосложненных инфекций

- ▣ FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections;
  - ▣ warns about disabling side effects that can occur together, 2018.

▣ В июле 2018 г. Агентство по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) проинформировало общественность о том, что классовыми НПР фторхинолонов для системного применения являются гипогликемия и психические нарушения. Данное заключение основано на новой информации, полученной в результате проведения специалистами Агентства ретроспективного анализа спонтанных сообщений, поступивших в базу данных FDA — FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), а также сведений из литературных ИСТОЧНИКОВ

- ▣ FDA reinforces safety information about serious low
- ▣ blood sugar levels and mental health side effects with
- ▣ fluoroquinolone antibiotics; requires label changes, 2018 .



□ Еще в 2009 г. в исследовании S. L. Aspinall и соавт. было продемонстрировано, что вероятность развития тяжелой гипер- или гипогликемии при применении левофлоксацина выше, чем при использовании азитромицина . О повышенном риске нарушений углеводного обмена при использовании фторхинолонов свидетельствуют опубликованные в 2013 г. результаты популяционного когортного исследования, проведенного учеными из Национального университета Тайваня (National Taiwan University, NTU).

- *Aspinall S.L., Good C. B., Jiang R. et al.*
- Severe Dysglycemia with the Fluoroquinolones: A Class Effect?
  - // Clin Infect Dis. 2009; 49 (3): 402–4087.

В исследование были включены пациенты амбулаторного звена, страдающие сахарным диабетом, которым были назначены пероральные формы следующих АМП: левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорины или макролиды. Период исследования — с января 2006 г. по ноябрь 2007 г.

- ▣ Всего в исследование вошло 78 433 человека. Конечными точками являлись обращение за медицинской помощью или госпитализация пациентов в связи с дисгликемическими состояниями в течение 30 дней от начала приема изучаемых антибиотиков. Было выявлено, что абсолютный риск гипергликемии при приеме моксифлоксацина составляет 6,9 случаев на 1000 человек, левофлоксацина — 3,9, ципрофлоксацина — 4,0. Абсолютный риск гипогликемии для моксифлоксацина составил 10,0 случаев на 1000 больных сахарным диабетом, левофлоксацина — 9,3, а ципрофлоксацина — 7,9 случаев на одну тысячу человек.



- ▣ В настоящее время указания на вероятность развития нарушений углеводного обмена, таких как гипогликемия или гипергликемия, уже внесены в инструкции к АМП группы фторхинолонов. Однако, FDA получены новые данные о тяжести этих состояний. На основании недавнего анализа спонтанных сообщений выявлено, что снижение уровня глюкозы крови может быть значительным и осложняться развитием комы, особенно у пожилых пациентов, а также у людей, страдающих сахарным диабетом и принимающих сахароснижающие лекарственные препараты (ЛП).

За период с октября 1987 по апрель 2017 г. в базу данных FAERS поступило 56 сообщений о развитии у пациентов гипогликемической комы на фоне применения фторхинолонов. Еще 11 случаев описаны в литературе. Большинство больных имели факторы риска гипогликемии, такие как пожилой возраст, почечная недостаточность, сахарный диабет, прием сахароснижающих препаратов, в основном относящихся к классу производных сульфонилмочевины.

- ▣ В 44 случаях в качестве подозреваемого АМП был указан левофлоксацин, в 12 случаях — ципрофлоксацин, в 9 — моксифлоксацин, еще в 2 — офлоксацин. В 47 случаях пациенты страдали сахарным диабетом, 41 из них принимал различные, в том числе комбинированные, пероральные сахароснижающие ЛП. 35 человек из 47 принимали производные сульфонилмочевины. Трое пациентов получали лечение только инсулином, у одного человека уровень глюкозы крови контролировался соблюдением диеты. В 2 случаях не представлено информации о терапии сахарного диабета. 20 из 67 пациентов, у которых развилась гипогликемическая кома, не страдали сахарным диабетом и не получали лечения ни пероральными гипогликемическими средствами, ни инсулином.



- ▣ 13 случаев развития гипогликемической комы закончились летальным исходом, причем некоторым из этих пациентов фторхинолоны были назначены по таким показаниям, как *неосложненные инфекции верхних дыхательных путей, мочевыводящей системы, а также с целью профилактики послеоперационных осложнений.* Необходимо отметить, что у ряда больных имелась документально *подтвержденная почечная недостаточность*, которая увеличивает вероятность развития **гипогликемии** и является самостоятельным фактором риска смерти.

▣ 4 пациента находились в коме более месяца после нормализации уровня глюкозы крови. Еще у 5 пациентов сообщается о персистенции неврологических нарушений различной степени тяжести. В российскую национальную базу данных спонтанных сообщений, подсистему «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, за период с ноября 2008 г. по июль 2018 г. поступило 2 извещения о развитии гипогликемии на фоне приема АМП фторхинолонового ряда — левофлоксацина. Сообщений о возникновении данной НЛР при использовании фторхинолонов с другими международными непатентованными наименованиями (МНН) не зарегистрировано.

- ▣ *FDA reinforces safety information*
- ▣ *about serious low blood sugar levels and*
- ▣ *mental health side effects with fluoroquinolone*
- ▣ *antibiotics; requires label changes, 2018.*

- За период с 1985 по 2002 г. в базу данных национального центра фармаконадзора Франции поступило 590 спонтанных сообщений о развитии нейропсихических расстройств при использовании фторхинолонов. В большинстве случаев регистрировались следующие НЛР: спутанность сознания (51%), галлюцинации (27%), ажитация (13%), бред (12%), бессонница (8%) или повышенная сонливость (4%) (у одного пациента могло развиваться одновременно несколько НЛР). В 21,7% случаев НЛР были отнесены к категории серьезных, в большинстве случаев в качестве критерия серьезности указывалась госпитализация. Чаще пациентами являлись люди пожилого возраста — средний возраст больных составил 66 лет (медиана 70 лет, min 12 лет, max 102 года). Расстройства деятельности центральной нервной системы были выявлены при использовании всех известных фторхинолонов, в основном в лекарственных формах для перорального применения

- Doussau de Bazignan A., Thiessard F., Miremont-Salamé G. et al. Psychiatric adverse effects of fluoroquinolone: review of cases from the French pharmacologic surveillance database // Rev Med Interne. 2006, Jun; 27 (6): 448–452.



- ▣ Нарушения углеводного обмена при применении фторхинолонов в ряде случаев являются серьезными и носят тяжелый характер. Специалистам здравоохранения следует помнить о потенциальном риске развития гипер- или гипогликемии и гипогликемической комы при применении фторхинолонов. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии, а также обсудить с больным его действия при возникновении подобных состояний. При лечении фторхинолонами инфекций у пожилых людей и лиц, страдающих сахарным диабетом, требуется проводить более частый контроль уровня глюкозы крови.

- ▣ Нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы могут возникнуть уже после приема одной дозы препарата группы фторхинолонов. Врачам следует предупреждать пациентов о риске развития психических нарушений. При появлении у больного психических расстройств подозреваемый ЛП необходимо незамедлительно отменить и назначить пациенту АМП, не относящийся к фторхинолонам.

Согласно полученным данным, выявлено более 50 тысяч случаев с побочными реакциями и 3000 случаев летальных исходов при приёме фторхинолонов.

**Фторхинолоны должны быть резервными препаратами и назначаться только при серьезных бактериальных инфекциях.** Хотя несколько препаратов из данного класса запрещены FDA, 6 из них остаются одобренными в США - ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин, норфлоксацин.

*15 Vital Reasons Why You Should Avoid  
These Common Antibiotics. Last updated  
28 December 2014.*