



Профиль безопасности фторхинолонов в реальной клинической практике: ретроспективный анализ российской базы данных спонтанных сообщений

Зырянов С. К.^{1,2}, Асецкая И. Л.¹, Самсонова К. И.³, Бутранова О. И.¹, Терёхина Е. Н.^{1,4}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

³ Клиническая больница Медси в Отрадном АО «Группа компаний «Медси»», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. В настоящее время фторхинолоны продолжают широко применяться в лечении большого круга инфекционных заболеваний, однако в процессе их использования выявлены новые, в том числе серьёзные риски. Для сохранения благоприятного соотношения «польза-риск» необходимо продолжить тщательное мониторинговое профилирование безопасности фторхинолонов в реальной клинической практике, что позволит, в том числе разработать новые подходы к их рациональному назначению.

Цель. Изучить структуру нежелательных реакций, ассоциированных с применением фторхинолонов, на основе ретроспективного анализа национальной базы данных спонтанных сообщений.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ спонтанных сообщений (СС), поступивших в российскую базу данных о нежелательных реакциях (НР) в период с 01.04.2019 по 28.02.2023 гг. Критерии включения в исследование: СС, по информации которых НР произошли на территории Российской Федерации, в качестве подозреваемого лекарственного препарата (ЛП) указывался антибиотик из группы фторхинолонов и была установлена высокая причинно-следственная связь «НР-ЛП». Для кодирования и систематизации НР использовалась русскоязычная версия MedDRA.

Результаты. В исследование было включено 1890 СС, на левофлоксацин пришлось 950 СС, на ципрофлоксацин — 633, на моксифлоксацин — 205, на остальные фторхинолоны — 102. 75,5% поступивших сообщений содержали информацию о серьёзных НР, более 80% НР развились на стационарном этапе оказания медицинской помощи, в 2,9% случаев выявлено самолечение. 40,8% СС о НР при применении фторхинолонов приходилось на молодой возраст; возраст пациентов ≥75 лет указывался в 7,7% СС; в 75 случаях (4,0%) фторхинолоны назначались детям до 18 лет. Проведённый анализ показал, что чаще всего сообщались НР, относящиеся к 7 системно-органным классам: со стороны кожи и подкожной клетчатки; желудочно-кишечные нарушения; общие нарушения и реакции в месте введения; нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных; нарушения со стороны дыхательной, нервной и иммунной систем. В целом доля этих НР составила 84,1% с вариацией значений в подгруппах от 78,2% у моксифлоксацина до 91,9% у ципрофлоксацина.

Заключение. Для рационального использования фторхинолонов важна разработка комплекса мер по повышению общего уровня знаний врачей практического здравоохранения обо всём спектре НР, ассоциируемых сегодня с этой группой. Необходимо уже на ранних этапах выявлять не только распространённые, но и клинически значимые редкие НР фторхинолонов, и своевременно направлять полученную информацию в Росздравнадзор. Решение данных задач позволит в целом повысить безопасность антибактериальной терапии.

Ключевые слова: фторхинолоны; нежелательные реакции; спонтанные сообщения; фармаконадзор; ретроспективное исследование

Для цитирования: Зырянов С. К., Асецкая И. Л., Самсонова К. И., Бутранова О. И., Терёхина Е. Н. Профиль безопасности фторхинолонов в реальной клинической практике: ретроспективный анализ российской базы данных спонтанных сообщений. *Качественная клиническая практика*. 2025;(2):82–96. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-82-96>. EDN: YARZDQ

Поступила: 28.04.2025. В доработанном виде: 28.05.2025. Принята к печати: 21.06.2025. Опубликовано: 30.06.2025

Real-world safety profile of fluoroquinolones: a retrospective analysis of the Russian database of spontaneous reportsSergey K. Zyryanov^{1,2}, Irina L. Asetsкая¹, Kristina I. Samsonova³, Olga I. Butranova¹, Elizaveta N. Terekhina^{1,4}¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation² City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation³ MEDSI hospital Otradnoye, Moscow, Russian Federation⁴ Information and Methodological Center for Examination, Accounting and Analysis of Circulation of Medical Products of Roszdravnadzor, Moscow, Russian Federation**Abstract**

Background. Fluoroquinolones continue to be widely used in the treatment of a wide range of infectious diseases, though new risks, including serious, have been identified in the process of their use. In order to maintain a favorable benefit-risk ratio, it is necessary to continue careful monitoring of the real-world safety profile of fluoroquinolones, which may allow, among other things, to develop new approaches to their rational use.

Objective. To study the structure of adverse reactions (ARs) associated with the use of fluoroquinolones based on a retrospective analysis of the national database of spontaneous reports.

Materials and methods. A retrospective analysis of spontaneous reports (SRs) received in the Russian database of ARs was carried out from 01.04.2019 to 28.02.2023. Inclusion criteria: SRs with ARs occurred on the territory of the Russian Federation, fluoroquinolone group drug indicated as a suspected drug (SD), identification of a high causal relationship "AR-SD". The Russian version of MedDRA was used to code and systematize ARs.

Results. The study included 1890 SRs, out of them 950 were for levofloxacin, 633 for ciprofloxacin, 205 for moxifloxacin, and 102 for other fluoroquinolones. 75.5% of the received SRs contained information about serious ARs, more than 80 % of ARs developed at the inpatient stage of medical care, self-medication was detected in 2.9 % of cases. 40.8 % of SRs included data on young people; patient age ≥ 75 years was indicated in 7.7 % of SRs; in 75 cases (4.0 %) fluoroquinolones were used in children under 18 years of age. The analysis showed that the most frequently reported ARs were from next 7 system-organ classes (SOC): skin and subcutaneous tissue disorders; gastrointestinal disorders; general disorders and administration site conditions; investigations; respiratory, thoracic and mediastinal disorders, nervous system disorders and immune system disorders. In general, the proportion of these ADRs was 84.1% with a variation in values in subgroups from 78.2 % for moxifloxacin to 91.9 % for ciprofloxacin.

Conclusion. The development of a set of measures to improve the general level of knowledge of physicians about the entire spectrum of ARs associated with fluoroquinolones is essential for the rational use of this group. It is necessary to identify not only common, but also clinically significant rare ARs of fluoroquinolones at early stages, and promptly send the information to Roszdravnadzor. Solving these problems will generally improve the safety of antibacterial therapy.

Keywords: fluoroquinolones; adverse drug reactions; spontaneous reports; pharmacovigilance; retrospective study

For citation: Zyryanov SK, Asetsкая IL, Samsonova KI, Butranova OI, Terekhina EN. Real-world safety profile of fluoroquinolones: a retrospective analysis of the Russian database of spontaneous reports. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2025;(2):82–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2025-2-82-96>. EDN: YARZDQ

Received: 28.04.2025. **Revision received:** 28.05.2025. **Accepted:** 21.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Исследование безопасности применения антибактериальных препаратов (АБП) в реальной клинической практике остаётся актуальной задачей. Фторхинолоны, обладающие оригинальным механизмом действия, широким спектром антибактериальной активности, благоприятными фармакокинетическими свойствами, относятся к числу наиболее часто назначаемых антибиотиков при инфекциях различной локализации как в мире, так и в Российской Федерации, при этом лидирующие позиции по продажам занимают ципрофлоксацин и левофлоксацин [1–3]. Следует отметить, что, по данным ряда исследований, частота развития нежелательных реакций (НР) при использовании фторхинолонов была

выше, чем при применении других групп антибиотиков в тех же условиях [4, 5], что требует сегодня более тщательной оценки соотношения польза-риск при назначении фторхинолонов [6].

На начальных этапах клинического применения фторхинолонов безусловным их преимуществом являлась хорошая переносимость. Основная проблема в тот период заключалась в неблагоприятном влиянии фторхинолонов на хрящевую ткань в опорных суставах (установлено в токсикологических исследованиях на неполовозрелых особях некоторых видов животных [7]), что, как считалось, может приводить к развитию артропатий и задержке роста у детей, в связи с чем назначение фторхинолонов было и до настоящего времени остаётся противопоказанным в педиатрической популяции (исключением явля-

ется ципрофлоксацин по определённым показаниям) и у беременных женщин. Однако, начиная с 2002 года, было выявлено много новых аспектов профиля безопасности препаратов этой группы: разрыв сухожилий (особенно ахиллова сухожилия у пожилых), гепатотоксичность, удлинение интервала QT (сопровождающееся тяжёлыми аритмиями), развитие периферической нейропатии, психических расстройств (депрессии, галлюцинаций, психомоторного возбуждения/ажитации и др.) дисгликемии (гипергликемии, гипогликемии с переходом в гипогликемическую кому), аневризмы и расслоения аорты, отслоения сетчатки [8–14]. Особое беспокойство у экспертов вызывает возможность одновременного развития у одного пациента нескольких необратимых серьёзных нежелательных реакций, которые могут затрагивать сухожилия, мышцы, суставы, периферическую и центральную нервную систему — так называемого синдрома «инвалидизации, ассоциирующейся с применением фторхинолонов» (Fluoroquinolone-Associated Disability; FQAD) [15].

Учитывая важное клиническое значение фторхинолонов в лечении инфекционных заболеваний [16, 17], необходимы тщательное мониторингирование их безопасности и оценка рисков при применении АБП этой группы в реальной медицинской практике для обеспечения их рационального использования. В настоящее время в пострегистрационном периоде все системы фармаконадзора в мире для изучения безопасности лекарственных препаратов (ЛП) широко используют метод спонтанных сообщений [18, 19].

Цель / Objective

Изучить структуру нежелательных реакций, ассоциированных с применением фторхинолонов, на основе ретроспективного анализа национальной базы данных спонтанных сообщений.

Материалы и методы / Materials and Methods

Проведён ретроспективный анализ спонтанных сообщений (СС), поступивших в российскую базу данных о НР: подсистему «Фармаконадзор 2.0» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора в период с 01.04.2019 по 28.02.2023 гг.

Критерии включения в исследование: СС, по информации которых НР произошли на территории РФ, в качестве подозреваемого лекарственного препарата указывался антибиотик из группы фторхинолонов (идентификация проводилась по междуна-

родному непатентованному наименованию — МНН) и была установлена высокая (определённая, вероятная или возможная) причинно-следственная связь «НР-ЛП». Исключали дубликаты и невалидные СС. Валидность СС определяли в соответствии с п. 407 раздела VII Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС [20].

Оценка степени достоверности причинно-следственной связи «НР — ЛП» проводилась с использованием шкалы Наранжо [21].

Анализ информации СС проводили по следующим параметрам: субъект Российской Федерации, из которого поступило СС; гендерные характеристики пациентов; возрастные категории пациентов; этап оказания медицинской помощи (стационарный, амбулаторный, самолечение); серьёзность НР (если указывалось несколько критериев серьёзности в одном случае, то выбирался более серьёзный); исход НР. Следует отметить, что изучались данные как первичных СС, так и при наличии повторных СС, однако последние не учитывались в статистическом анализе.

НР кодировались репортёрами, мы использовали предпочтительные термины и распределяли НР по системно-органным классам согласно Международному медицинскому регуляторному словарю в сфере обращения ЛП (Medical Dictionary Regulatory Activities; MedDRA). Русскоязычная версия MedDRA используется в обновлённой российской базе «Фармаконадзор 2.0» с апреля 2019 года.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей; качественные переменные описаны абсолютными (*n*) и относительными (%) величинами. Методы статистического анализа не использовали для определения достоверности различий полученных результатов, так как метод СС не позволяет оценить величину генеральной совокупности.

Результаты / Results

Общая характеристика спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении фторхинолонов

Всего за изучаемый период с 01 апреля 2019 года по 28 февраля 2023 года (4 года 11 месяцев) в исследование с учётом критерием включения/невключения вошло 1890 первичных СС, также учитывалась информация в 98 повторных СС. В 950 СС (50,3% от общего количества первичных СС) в качестве

подозреваемого препарата указывался левофлоксацин, в 633 СС (33,5%) — ципрофлоксацин, в 205 СС (10,8%) — моксифлоксацин и в 102 СС (5,4%) — другие/«остальные» фторхинолоны (спарфлоксацин — 52 СС, норфлоксацин — 26 СС, офлоксацин — 22 СС и пefлоксацин — 2 СС).

СС о НР получены из 64 субъектов РФ, при этом 64,6% извещений ($n=1221$) поступило из 10 регионов: Москва 16,2% ($n=307$), Алтайский край 10,7% ($n=202$), Амурская область 7,8% ($n=147$), Свердловская область 6,1% ($n=116$), Воронежская область 5,4% ($n=102$), Астраханская область 4,8% ($n=90$), Красно-

ярский край 4,4% ($n=83$), Оренбургская область 3,5% ($n=67$), Забайкальский край 2,9% ($n=55$), Республика Саха (Якутия) 2,8% ($n=52$). Данные регионы являются в течение многих лет лидерами по количеству репортируемых СС, что свидетельствует о хорошей организации в них службы фармаконадзора.

Распределение СС о НР при применении фторхинолонов в зависимости от пола и по возрастным группам представлены в таблицах 1 и 2 соответственно.

В 57,7% СС указывался женский пол (преобладал во всех группах), в 42,1% СС — мужской.

Таблица 1

Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении фторхинолонов по полу пациентов

Table 1

Distribution of spontaneous reports of adverse reactions due to fluoroquinolones by patient gender

Пол пациента	Лев ¹ Всего СС $n=950$		Ципр ² Всего СС $n=633$		Мокси ³ Всего СС $n=205$		Остальные ⁴ Всего СС $n=102$		Всего СС $n=1890$	
	СС	%	СС	%	СС	%	СС	%	СС	%
Мужской	437	46,0	216	34,1	99	48,3	43	42,2	795	42,1
Женский	509	53,6	417	65,9	106	51,7	59	57,8	1091	57,7
Не указан	4	0,4	0	0	0	0	0	0	4	0,2

Примечания: Лев¹ — левофлоксацин; Ципр² — ципрофлоксацин; Мокси³ — моксифлоксацин; Остальные⁴ — норфлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, спарфлоксацин.

Notes: Лев¹ — levofloxacin; Ципр² — ciprofloxacin; Мокси³ — moxifloxacin; Остальные⁴ — norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin.

Таблица 2

Распределение спонтанных сообщений о нежелательных реакциях при применении фторхинолонов по возрастным группам пациентов

Table 2

Distribution of spontaneous reports of adverse reactions due to fluoroquinolones by age group

Возраст пациента	Лев ¹ Всего СС $n=950$		Ципр ² Всего СС $n=633$		Мокси ³ Всего СС $n=205$		Остальные ⁴ Всего СС $n=102$		Всего СС $n=1890$	
	СС	%	СС	%	СС	%	СС	%	СС	%
0–17 лет (дети)	29	3,1	32	5,1	11	5,4	3	2,9	75	4,0
18–44 года (молодой)	378	39,8	248	39,2	96	46,8	49	48,1	771	40,8
45–59 лет (средний)	232	24,4	130	20,5	35	17,1	20	19,6	417	22,1
60–74 года (пожилой)	234	24,6	155	24,5	43	21,0	26	25,5	458	24,2
75–89 лет (старческий)	58	6,1	57	9,0	19	9,3	4	3,9	138	7,3
90 лет и старше (долгожители)	4	0,4	2	0,3	1	0,5	0	0	7	0,4
Не указан	15	1,6	9	1,4	0	0	0	0	24	1,2

Примечания: Лев¹ — левофлоксацин; Ципр² — ципрофлоксацин; Мокси³ — моксифлоксацин; Остальные⁴ — норфлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, спарфлоксацин.

Notes: Лев¹ — levofloxacin; Ципр² — ciprofloxacin; Мокси³ — moxifloxacin; Остальные⁴ — norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin.

Больше всего СС о НР (40,8%) при применении фторхинолонов приходилось на молодой возраст; на средний и пожилой — 22,1 и 24,2% СС, соответственно; возраст пациентов ≥ 75 лет указывался в 7,7% СС. Следует отметить, что в 75 случаях (4,0%) НР развились при назначении фторхинолонов детям, при этом специфические показания для данной группы АБП в педиатрической популяции имеются в инструкции по медицинскому применению (ИМП) только ципрофлоксацина.

Доля СС о развитии НР на стационарном этапе оказания медицинской помощи, составила 83,5% ($n=1577$), на амбулаторном — 13,0% ($n=246$), при самолечении — 2,9% ($n=55$), в 12 случаях информация об этапе оказания медицинской помощи в СС отсутствовала (0,6%).

Распределение СС по исходам НР для отдельных представителей фторхинолонов представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение спонтанных сообщений по исходам нежелательных реакций при применении фторхинолонов

Table 3

Distribution of spontaneous reports of adverse reactions due to fluoroquinolones by outcome

Исходы	Лев ¹ Всего СС $n=950$		Ципр ² Всего СС $n=633$		Мокси ³ Всего СС $n=205$		Остальные ⁴ Всего СС $n=102$		Всего СС $n=1890$	
	СС	%	СС	%	СС	%	СС	%	СС	%
Выздоровление	438	46,1	381	60,2	88	42,9	43	42,2	950	50,3
Улучшение состояния	389	40,9	205	32,4	84	41,0	30	29,4	708	37,4
Выздоровление с последствиями	6	0,6	7	1,1	1	0,5	0	0	14	0,7
Отсутствие изменения состояния	68	7,2	11	1,7	15	7,3	17	16,7	111	5,9
Исход неизвестен	48	5,1	28	4,4	15	7,3	11	10,8	102	5,4
Летальный исход	1	0,1	1	0,2	2	1,0	1	1,0	5	0,3

Примечания: Лев¹ — левофлоксацин; Ципр² — ципрофлоксацин; Мокси³ — моксифлоксацин; Остальные⁴ — норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, спарфлоксацин.

Notes: Лев¹ — levofloxacin; Ципр² — ciprofloxacin; Мокси³ — moxifloxacin; Остальные⁴ — norfloxacin, ofloxacin, refloxacin, sparfloxacin.

Большинство случаев, представленных в 1890 СС о НР на фторхинолоны, закончилось выздоровлением пациентов ($n=950$, 50,3%) или улучшением состояния ($n=708$, 37,4%). Выздоровление с последствиями отмечено в 0,7% случаев ($n=14$), отсутствие изменения состояния — в 5,9% ($n=111$), в 5,4% — исход был неизвестен ($n=102$); в 5 случаях (0,3%) был зафиксирован летальный исход.

Доля СС с серьёзными НР в общей группе фторхинолонов составила 75,5% ($n=1426$), для препаратов левофлоксацина — 76,1% ($n=723$), для препаратов ципрофлоксацина — 70,6% ($n=447$), для моксифлоксацина — 80,2% ($n=168$), а в группе «остальные» фторхинолоны — 86,3% ($n=88$).

Распределение СС по критериям серьёзности НР для отдельных представителей фторхинолонов представлено в таблице 4.

Наиболее часто в качестве критерия серьёзности НР при применении фторхинолонов репортёры указывали «клинически значимое событие» ($n=1015$, 71,2%), реже — «госпитализацию и/или её продление» ($n=303$, 21,2%) и «угрозу жизни» ($n=103$, 7,2%); развитие НР привело к летальному исходу, как отмечено ранее, в 5 случаях (критерий — «смерть», 0,4%). Общая тенденция распределения СС по критериям серьёзности НР сохранялась и для отдельных представителей фторхинолонов. Следует отметить, что только в 12 СС из 103 с критерием серьёзности «угроза жизни» репортёр дополнительно указывал второй критерий — «госпитализацию и/или продление», все случаи касались применения левофлоксацина.

В 5 извещениях (0,4% от общего количества) НР были указаны как причина смерти пациентов. При-

менение ципрофлоксацина при COVID-19 привело к развитию анафилактического шока с летальным исходом. В 1 случае назначение левофлоксацина пациентке с лимфомой привело к удлинению интервала QT и развитию фатальных желудочковых нарушений ритма. 2 случая смерти были связаны с моксифлоксацином: в одном случае к летально-

му исходу привело развитие псевдомембранозного колита, в другом — неэффективность препарата и резистентность возбудителя. При лечении диссеминированного туберкулёза спарфлоксацином наступила смерть пациента от развития острой печёночной недостаточности с печёночной энцефалопатией.

Таблица 4

Распределение спонтанных сообщений по критериям серьёзности
нежелательных реакций при применении фторхинолонов

Table 4

Distribution of spontaneous reports of adverse reactions due to fluoroquinolones by severity criteria

Критерии серьёзности НР	Лев ¹		Ципр ²		Мокси ³		Остальные ⁴		Всего											
	СС с серьёзными НР n=723		Всего СС n=950		СС с серьёзными НР n=447		Всего СС n=633		СС с серьёзными НР n=168		Всего СС n=205		СС с серьёзными НР n=88		Всего СС n=102		СС с серьёзными НР n=1426		СС n=1890	
	СС	%	%	СС	%	%	СС	%	%	СС	%	%	СС	%	%	СС	%	%		
Смерть	1	0,1	76,1	1	0,2	70,6	2	1,2	80,2	1	1,1	86,3	5	0,4	75,5					
Угроза жизни	46	6,4		46	10,3		4	2,4		7	8,0		103	7,2						
Госпитализация и/или её продление	147	20,3		109	24,4		27	16,1		20	22,7		303	21,2						
Клинически значимые события	529	73,2		291	65,1		135	80,3		60	68,2		1015	71,2						

Примечания: Лев¹ — левофлоксацин; Ципр² — ципрофлоксацин; Мокси³ — моксифлоксацин; Остальные⁴ — норфлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, спарфлоксацин.

Notes: Лев¹ — levofloxacin; Ципр² — ciprofloxacin; Мокси³ — moxifloxacin; Остальные⁴ — norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin.

Структура нежелательных реакций при применении фторхинолонов

В одном извещении могла содержаться информация о развитии сразу нескольких НР, поэтому количество проанализированных НР было больше, чем СС. В 950 СС препаратов левофлоксацина содержалось 1367 НР, в 633 СС препаратов ципрофлоксацина — 973 НР, в 205 СС группы моксифлоксацина — 316 НР и в 102 СС препаратов «остальные» фторхинолоны — 135. Общее количество НР составило 2791.

На первом этапе мы распределили все НР по системно-органным классам (System Organ Class; SOC) согласно MedDRA, результаты представлены в таблице 5. Из 27 системно-органных классов репортированные при применении фторхинолонов НР

отнесены к 21. Отсутствовали НР, связанные с развитием новообразований, с беременностью и послеродовым периодом, врождёнными и генетическими нарушениями, нарушениями со стороны репродуктивной системы и молочных желёз, хирургическими и медицинскими процедурами, социальными обстоятельствами. По 2 НР отнесены к эндокринным нарушениям и проблемам с продуктом (объединены в подгруппу «другие»). Наиболее часто в общей группе фторхинолонов сообщалось о НР следующих системно-органных классов: нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (n=1235, 44,3%), желудочно-кишечные нарушения (n=341, 12,2%), общие нарушения и реакции в месте введения (n=279, 10,0%), нарушения со стороны лабораторных и ин-

струментальных данных ($n=168$, 6,0%), нарушения со стороны дыхательной системы ($n=114$, 4,1%), нарушения со стороны нервной системы ($n=106$, 3,9%) и нарушения со стороны иммунной системы ($n=99$, 3,6%). В целом доля НР этих 7 SOC составила 84,1% с вариацией значений в подгруппах от 78,2% у моксифлоксацина до 91,9% у ципрофлоксацина. При этом для отдельных фторхинолонов вышеописанные классы НР преобладали в разной степени (см. табл. 5); стоит отметить более высокую долю репортируемых нарушений со стороны нервной системы для моксифлоксацина и «остальных» фторхинолонов и небольшое количество случаев лабораторных и инструментальных отклонений для ципрофлоксацина.

Далее в таблице 6 мы представили основные НР выделенных 7 SOC. Указанные НР являются наиболее частыми и известными побочными эффектами фторхинолонов, описаны в их ИМП. С нашей точки зрения, в данном случае следует обратить особое внимание на такие НР как повышение трансаминаз являющееся одним из проявлений гепатотоксичности фторхинолонов, удлинение интервала QT, развитие псевдомембранозного колита и анафилактического шока, анафилактических/анафилактоидных реакций.

Наиболее частым нарушением со стороны лабораторных и инструментальных данных было повышение печёночных трансаминаз (АЛТ, АСТ по отдельности и одновременно; 62,5%, $n=105$). Случаи таких отклонений мы дополнили НР, относящимися к классу нарушений со стороны печени. Для левофлоксацина повышение трансаминаз указывалось в 62 случаях, при этом в 2 СС дополнительно отмечена НР — «гепатоцеллюлярное поражение». Ещё в 24-х извещениях сообщалось о нарушениях со стороны печени, таких как: гепатотоксичность, гепатит, токсический гепатит, медикаментозное поражение печени, холестатический гепатит. О повышении трансаминаз при применении ципрофлоксацина было указано в 7 СС (ещё в 11 СС отмечена гепатотоксичность, гепатит, медикаментозное поражение печени), при применении моксифлоксацина — в 28 СС (ещё в 7 СС — гепатотоксичность, медикаментозное поражение печени), при применении спарфлоксацина — в 8 СС (ещё в 2-х СС — медикаментозное поражение печени, токсический гепатит, в 1-ом СС — развитие острой печёночной недоста-

точности и печёночной энцефалопатии, приведших к летальному исходу). Таким образом, в нашем исследовании доля НР, характеризующих гепатотоксичность фторхинолонов, составила 1,8%, 6,3%, 11,1% и 15,9% для ципрофлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина и спарфлоксацина, соответственно. СС о гепатотоксических реакциях при применении норфлоксацина, офлоксацина и пefлоксацина не было.

Об удлинении интервала QT чаще сообщали при применении левофлоксацина ($n=35$, при этом в 11 случаях отмечались желудочковые нарушения ритма, включая «желудочковый пируэт» ($n=2$), в 1 случае желудочковая аритмия привела к летальному исходу у женщины 58 лет с лимфомой), реже — при применении ципрофлоксацина ($n=14$, в 5 случаях сопровождающееся желудочковой тахикардией) и 1 случай касался спарфлоксацина. Отсутствовали СС об удлинении интервала QT при использовании ципрофлоксацина, офлоксацина и пefлоксацина.

Одной из наиболее серьёзных НР со стороны желудочнокишечного тракта (ЖКТ), характерных для многих АБП широкого спектра действия при отсутствии эффекта на анаэробные бактерии *C. Difficile*, является псевдомембранозный колит. За исследуемый период в базу «Фармаконадзор 2.0» поступило 34 сообщения о развитии данной НР при применении фторхинолонов, из них 22 СС — на левофлоксацин, 6 СС — на ципрофлоксацин, 5 СС — на моксифлоксацин и 1 — на офлоксацин. В одном случае при применении моксифлоксацина у женщины 81 года по показанию двусторонняя пневмония развитие псевдомембранозного колита привело к летальному исходу.

Потенциальную угрозу для жизни создают относящиеся к нарушениям со стороны иммунной системы анафилактические шоки, а также анафилактические/анафилактоидные реакции, развитие таких НР нельзя исключать при применении и АБП группы фторхинолонов. В нашем исследовании репортёры указывали анафилактический шок в 30 СС (30,3% от всех НР данного SOC), в одном из этих случаев при назначении ципрофлоксацина женщине 41 года при COVID-19 развитие анафилактического шока закончилось летальным исходом. Об анафилактических/анафилактоидных реакциях сообщалось в 9 СС (9,1%).

Таблица 5

Распределение нежелательных реакций при применении фторхинолонов по системно-органным классам MedDRA

Table 5

Distribution of adverse reactions due to fluoroquinolones by MedDRA system organ classes

SOC	Лев ¹ Всего НР n=1367		Ципр ² Всего НР n=973		Мокси ³ Всего НР n=316		Остальные ⁴ Всего НР n=135		Всего НР n=2791	
	Ед.	%	Ед.	%	Ед.	%	Ед.	%	Ед.	%
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	545	39,9	572	58,8	68	21,5	50	37,1	1235	44,3
Желудочно-кишечные нарушения	177	12,9	95	9,8	49	15,5	20	14,8	341	12,2
Общие нарушения и реакции в месте введения	135	9,9	116	12,0	22	7,0	6	4,5	279	10,0
Лабораторные и инструментальные данные	104	7,6	9	0,9	44	13,9	11	8,2	168	6,0
Нарушения со стороны дыхательной системы	42	3,1	48	4,9	13	4,1	11	8,2	114	4,1
Нарушения со стороны нервной системы	46	3,4	18	1,9	29	9,2	13	9,6	106	3,9
Нарушения со стороны иммунной системы	35	2,6	35	3,6	22	7,0	7	5,2	99	3,6
Нарушения со стороны сосудов	40	2,9	26	2,7	16	5,1	1	0,7	83	3,0
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	57	4,2	5	0,5	6	1,9	7	5,2	75	2,7
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	38	2,8	14	1,4	5	1,6	0	0,0	57	2,0
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	26	1,9	11	1,1	7	2,2	3	2,2	47	1,7
Инфекции и инвазии	28	2,0	9	0,9	7	2,2	1	0,7	45	1,6
Нарушения со стороны сердца	15	1,1	5	0,5	11	3,5	1	0,7	32	1,1
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	22	1,6	1	0,1	7	2,2	1	0,7	31	1,1
Нарушения метаболизма и питания	17	1,2	1	0,1	6	1,9	0	0,0	24	0,9
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	16	1,2	2	0,2	1	0,3	1	0,7	20	0,7
Психические расстройства	8	0,6	2	0,2	1	0,3	0	0,0	11	0,4
Нарушения со стороны органа зрения	5	0,3	4	0,4	1	0,3	0	0,0	10	0,3
Нарушения со стороны органа слуха	7	0,5	0	0,0	1	0,3	2	1,5	10	0,3
Другие	4	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	0,1

Примечания: Лев¹ — левофлоксацин; Ципр² — ципрофлоксацин; Мокси³ — моксифлоксацин; Остальные⁴ — норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, спарфлоксацин.

Notes: Лев¹ — levofloxacin; Ципр² — ciprofloxacin; Мокси³ — moxifloxacin; Остальные⁴ — norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin.

Структура нежелательных реакций при применении фторхинолонов
в отдельных системно-органных классах MedDRA

Table 6

Structure of adverse reactions due to fluoroquinolones in individual MedDRA system organ classes

SOC	Лев ¹		Ципр ²		Мокси ³		Остальные ⁴		Всего НР	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки										
НР	n=545	%	n=572	%	n=68	%	n=50	%	n=1235	%
Крапивница	172	31,6	168	29,4	30	44,1	15	30,0	385	31,2
Зуд	103	18,9	62	10,8	0	0	7	14,0	172	13,9
Эритема	68	12,5	20	3,5	7	10,3	2	4,0	97	7,8
Ангиоотёк	64	11,7	50	8,7	7	10,3	10	20,0	131	10,6
Сыпь	50	9,2	220	38,5	11	16,2	5	10,0	286	23,2
Другие	88	16,1	52	9,1	13	19,1	11	22,0	164	13,3
Желудочно-кишечные нарушения										
НР	n=177	%	n=95	%	n=49	%	n=20	%	n=341	%
Диарея	56	31,7	38	40,0	13	26,5	5	25,0	112	32,9
Тошнота	43	24,3	22	23,2	15	30,6	9	45,0	89	26,1
Рвота	26	14,7	18	19,0	9	18,4	3	15,0	56	16,4
Псевдомембранозный колит	22	12,4	6	6,3	5	10,2	1	5,0	34	10,0
Боль в животе	19	10,7	1	1,0	4	8,2	1	5,0	25	7,3
Другие	11	6,2	10	10,5	3	6,1	1	5,0	25	7,3
Общие нарушения и реакции в месте введения										
НР	n=135	%	n=116	%	n=22	%	n=6	%	n=279	%
Эритема в месте инфузии/инъекции	29	21,5	45	38,8	5	22,7	0	0	79	28,3
Астения	12	8,9	8	6,9	5	22,7	3	50,0	28	10,0
Отёк лица	12	8,9	0	0	1	4,6	0	0	13	4,7
Зуд в месте введения/инфузии	10	7,4	15	12,9	0	0	0	0	25	9,0
Неэффективность	3	2,2	4	3,5	2	9,1	1	16,7	10	3,6
Боль в месте инфузии/введения	0	0	8	6,9	0	0	0	0	8	2,9
Другие	69	51,1	36	31,0	9	40,9	2	33,3	116	41,5
Нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных										
НР	n=104	%	n=9	%	n=44	%	n=11	%	n=168	%
Удлинение интервала QT на ЭКГ	35	33,7	0	0,0	14	31,8	1	9,0	50	29,8
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	22	21,2	2	22,2	12	27,3	3	27,3	39	23,2
Повышение уровня аспаргатаминотрансферазы	20	19,2	2	22,2	12	27,3	3	27,3	37	22,0
Повышение уровня трансаминаз	20	19,2	3	33,4	4	9,1	2	18,2	29	17,3
Другие	7	6,7	2	22,2	2	4,5	2	18,2	13	7,7

SOC	Лев ¹		Ципр ²		Мокси ³		Остальные ⁴		Всего НР	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения										
НР	n=42	%	n=48	%	n=13	%	n=11	%	n=114	%
Одышка	24	23,1	17	35,4	6	46,1	4	36,4	51	44,7
Бронхоспазм	9	7,7	9	4,2	0	0	4	27,2	22	11,4
Кашель	5	4,8	4	8,3	1	7,7	0	0	10	8,8
Першение в горле	0	0	2	4,2	0	0	1	9,1	3	2,6
Заложенность носа	1	1,0	6	12,5	2	15,4	0	0	9	7,9
Респираторное нарушение	3	1,0	2	0	3	0	2	0	10	0,9
Другие	0	0	8	16,6	1	7,7	0	0	9	7,9
Нарушения со стороны нервной системы										
НР	n=46	%	n=18	%	n=29	%	n=13	%	n=106	%
Головокружение	20	43,5	6	33,4	16	55,2	6	46,2	48	45,3
Головная боль	11	23,9	4	22,2	6	20,7	1	7,7	22	20,7
Потеря сознания, синкопе	8	17,4	4	22,2	0	0	2	15,4	14	13,2
Неврологический симптом	0	0	0	0	4	13,8	0	0	4	3,8
Парестезия	2	4,3	0	0	2	6,9	0	0	4	3,8
Гипестезия	0	0	0	0	0	0	2	15,4	2	1,9
Другие	5	10,9	4	22,2	1	3,4	2	15,4	12	11,3
Нарушения со стороны иммунной системы										
НР	n=35	%	n=35	%	n=22	%	n=7	%	n=99	%
Гиперчувствительность	16	45,7	16	45,7	11	50,0	2	28,6	45	45,5
Анафилактический шок	13	37,2	13	37,2	3	13,6	1	14,3	30	30,3
Анафилактическая/анафилактоидная реакция	6	17,1	0	0	3	13,6	0	0	9	9,1
Аллергические реакции (дерматит, отёк, зуд, сыпь)	0	0	0	0	5	22,8	4	57,1	9	9,1
Другие	0	0	6	17,1	0	0	0	0	6	6,0

Примечания: Лев¹ — левофлоксацин; Ципр² — цiproфлоксацин; Мокси³ — моксифлоксацин; Остальные⁴ — норфлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, спарфлоксацин.

Notes: Лев¹ — levofloxacin; Ципр² — ciprofloxacin; Мокси³ — moxifloxacin; Остальные⁴ — norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin.

Другие клинически значимые нежелательные реакции при применении фторхинолонов

Синдром Стивенса — Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН; синоним — синдром Лайелла) — редкие, угрожающие жизни заболевания кожи и слизистых оболочек, причиной развития которых в большинстве случаев является применение ЛП, как правило, у лиц с генетической предрасположенностью. К известным ЛП-триггера-

ми ССД и ТЭН относят АБП, среди которых преобладают бета-лактамы [22]. За изучаемый период в национальную базу поступило 3 СС о развитии ССД; в 1 СС в качестве подозреваемого препарата указывался цiproфлоксацин, в 2-х СС — левофлоксацин; и 3 СС о развитии ТЭН при применении левофлоксацина, цiproфлоксацина и моксифлоксацина (n=1 для каждого АБП). Все случаи закончились выздоровлением.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной тканей были представлены 75 НР, клинически значимых преобладали артралгии ($n=36$, 48,0% от всех НР данного СОС), реже указывались миалгии ($n=6$, 8,0%), мышечные спазмы и тендинит/теносиновит (по $n=8$, 10,7%), боль в сухожилии ($n=4$, 5,3%). В педиатрической популяции сообщалось лишь об 1 случае артралгии при назначении левофлоксацина мальчику 13 лет для лечения туберкулёза. Было 1 сообщение о разрыве сухожилия (без конкретизации) у мужчины 50 лет, принимавшим назначенный врачом левофлоксацин при обострении ХОБЛ.

Психические нарушения представлены всего 11 НР, из них 8 НР развились при применении левофлоксацина (расстройство сна — 3 случая, ажитация, дезориентация, тревога, спутанность сознания, суицидальная попытка — по 1 случаю), 2 НР при применении ципрофлоксацина (суицидальная попытка и плаксивость) и 1 НР при применении моксифлоксацина (галлюцинации).

Мы не обнаружили СС о развитии дисгликемии, аневризмы/расслоения аорты, отслоения сетчатки, а также комплекса НР, которые могли бы указывать на синдром «инвалидизации, ассоциирующейся с применением фторхинолонов».

Обсуждение / Discussions

Наше исследование позволило выделить наиболее часто репортируемые НР при применении фторхинолонов в реальной клинической практике, к которым относятся нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки; желудочно-кишечные нарушения; общие нарушения и реакции в месте введения; нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения; нарушения со стороны нервной и иммунной системы. Полученные результаты во многом совпадают с данными зарубежных и отечественных работ, особенно полученных с использованием метода СС [8, 23].

Остановимся на наиболее значимых с клинической точки зрения НР при применении фторхинолонов.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки. На НР данного класса приходилось наибольшее количество СС как для всей группы АБП фторхинолонов, так и для каждого отдельного представителя. Чаще всего сообщалось о возникновении у пациентов таких НР, как крапивница, зуд, эритема, ангиоотёк, сыпь. Отметим, что СС о возникновении

зуда были зарегистрированы для всех исследуемых фторхинолонов, за исключением моксифлоксацина. Согласно ИМП, кожные проявления, связанные с применением фторхинолонов, встречаются нечасто, но они могут включать широкий спектр клинических проявлений, начиная от лёгкой эритемы до тяжёлых лекарственных токсикодермий таких, как буллёзные высыпания, развитие ССД и ТЭН. Наиболее хорошо изучены механизмы фотосенсибилизации и фототоксичности, ассоциированные с применением фторхинолонов [12]. Фторхинолоны специфически взаимодействуют с меланином, вызывая потерю жизнеспособности меланоцитов, и нарушают меланогенез путём снижения активности тирозиназы [24]. Степень фототоксичности фторхинолонов различается и зависит от особенности молекулярной структуры отдельных представителей. Препараты с дополнительным галогеном в качестве заместителя в положении 8 (например, спарфлоксацин) демонстрируют высокий риск, а препараты с метокси-заместителем в положении 8, такие как моксифлоксацин, проявляют очень низкую фототоксичность в терапевтических условиях [12]. По данным нашего исследования о развитии фототоксичности сообщалось в 1 СС на левофлоксацин и 5 СС на спарфлоксацин.

Желудочно-кишечные нарушения. Распространёнными НР при применении фторхинолонов в рамках нашего исследования, являлись нарушения со стороны ЖКТ. По данным ряда авторов [8, 12] желудочно-кишечные симптомы, включая диспепсию, тошноту, рвоту или диарею, являются наиболее частыми побочными реакциями фторхинолонов (встречаются примерно у 20% пациентов). Следует отметить, что тошнота и рвота также могут быть следствием токсического действия фторхинолонов на участок в области IV желудочка мозга — Area postrema. Area postrema не окружена гематоэнцефалическим барьером и поэтому чувствительна к потенциально нейротоксичным соединениям, таким как фторхинолоны; в качестве защитного механизма может развиваться тошнота и рвота [12]. В 34 случаях репортёрами сообщалось о развитии жизнеугрожающего осложнения со стороны органов ЖКТ — псевдомембранозного колита, в 1 случае приведшего к летальному исходу.

Общие нарушения и реакции в месте введения. Из всех проанализированных нами СС при применении фторхинолонов среди НР, относящихся к данному системно-органному классу, были выделены следующие: эритема, зуд или боль в месте введения, астения. Также репортёрами сообщалось о случаях неэффективности при применении фторхинолонов, причём случаев неэффективности при использова-

нии моксифлоксацина было больше, чем при использовании левофлоксацина и ципрофлоксацина. Среди «остальных» фторхинолонов было зарегистрировано 1 СС о неэффективности норфлоксацина.

Нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных. Чаще всего репортёрами сообщалось о возникновении у пациентов таких НР как удлинение интервала QT на ЭКГ, а также повышение уровня печёночных ферментов: трансаминаз в целом (АЛТ и АСТ) и по отдельности.

Примечательно, что доля НР, ассоциированных с повышением уровня печёночных ферментов: трансаминаз в целом (АЛТ и АСТ) и по отдельности в рамках данного SOC выше, чем для других НР этого класса. По данным *Barberán J, et al.* [8] из всех фторхинолонов наиболее гепатотоксичным является ципрофлоксацин. В других исследованиях повышенный гепатотоксический риск был выявлен у моксифлоксацина и левофлоксацина [12]. Патология гепатотоксичности фторхинолонов изучена недостаточно. У пациентов, получающих молекулы ЛП, генерирующие реактивные промежуточные соединения (темафлоксацин и тровафлоксацин), наблюдается более высокий уровень поражения печени, и этот механизм может быть значим и для других фторхинолонов. Гепатотоксичность при воздействии фторхинолонов также может быть реакцией гиперчувствительности, поскольку были описаны частые иммунологические проявления и повышенное повреждение при повторном воздействии. Однако вполне вероятно, что токсичность для печени, связанная с фторхинолонами, носит преимущественно идиосинкразический (независимый от дозы и непредсказуемый) характер [25, 26].

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей при применении фторхинолонов чаще ассоциируются с повреждениями печени, сопровождающимися только повышением уровня трансаминаз, при этом серьёзные повреждения печени наблюдаются очень редко [8, 12]. По данным некоторых исследований у пациентов, подвергшихся воздействию фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина), вероятность развития гепатотоксичности была на 20% выше, чем у лиц, не подвергавшихся воздействию этих препаратов [26].

В нашей работе СС об удлинении интервала QT на ЭКГ были зарегистрированы для всех исследуемых фторхинолонов, за исключением ципрофлоксацина. Обзор современных научных исследований показал, что существует причинно-следственная связь между применением фторхинолонов и повышенным риском аритмий и сердечно-сосудистой смертности,

однако данные о таком риске для отдельных представителей противоречивы. Некоторые исследования показывают, что риск аритмий, связанный с удлинением интервала QT, выше при использовании моксифлоксацина, чем при использовании левофлоксацина и ципрофлоксацина [8, 9]. В исследовании других авторов установили, что пируэтная тахикардия развивается в 29% случаев при введении моксифлоксацина и ципрофлоксацина и в 41% случаев при применении левофлоксацина [27]. Работа *Синопальникова А. И.* [28] также подтверждает относительную безопасность моксифлоксацина в рамках развития кардиоваскулярных НР, прежде всего пируэтной тахикардии. По-видимому, в настоящее время нельзя определить самый безопасный фторхинолон с точки зрения риска развития пируэтной тахикардии, что требует проведения более детальных исследований в этой области.

Нарушения со стороны нервной системы. Применение фторхинолонов по сравнению с другими АБП ассоциировано с повышенным риском развития НР, связанных с поражением центральной и периферической нервной системой. По данным *Barberán J, et al.* [8] нарушения со стороны нервной системы занимают второе место по частоте развития после желудочно-кишечных нарушений. Установлено, что респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) имеют повышенную вероятность развития неврологических и психиатрических НР по сравнению с фторхинолонами первого поколения (офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин) [8, 29]. Наиболее распространёнными НР со стороны ЦНС являются тревога, беспокойство, нервозность, эйфория, головокружение, их частота составляет до 2%; а более тяжёлые формы НР, такие как судороги или серьёзные психические расстройства, встречаются редко [12]. По данным нашего исследования чаще всего сообщалось о возникновении у пациентов таких НР, как головокружение, головная боль, потеря сознания, причём СС о развитии синкопе отсутствовали при применении моксифлоксацина.

В настоящее время установлена связь фторхинолонов с развитием таких НР как дисгликемия, аневризма/расслоение аорты, отслоение сетчатки, а также комплекса НР, которые могли бы указывать на синдром «инвалидизации, ассоциирующейся с применением фторхинолонов». За изучаемый период в российскую базу данных СС извещений о таких НР не поступало, что может свидетельствовать о недостаточной осведомлённости специалистов практического здравоохранения о современных аспектах безопасности при применении фторхинолонов.

Заключение / Conclusions

Ретроспективный анализ спонтанных сообщений, поступивших в базу данных «Фармаконадзор 2.0» АИС Росздравнадзора в период с 01.04.2019 по 28.02.2023 гг., позволил выделить наиболее часто репортируемые НР при применении фторхинолонов в реальной клинической практике (сообщения получены из 64 субъектов РФ). Данный анализ показал, что при назначении фторхинолонов чаще всего сообщались НР со стороны кожи и подкожной клетчатки; желудочно-кишечные нарушения; общие нарушения и реакции в месте введения; нарушения со стороны лабораторных и инструментальных данных; нарушения со стороны дыхательной, нервной и иммунной систем. В целом, зарегистрированные НР соответствовали общему спектру НР, характерных для отдельных представителей фторхинолонов, и были отражены в их ИМП.

75,5% поступивших сообщений содержали информацию о серьёзных НР, более 80% НР развились на стационарном этапе оказания медицинской помощи, в 2,9% случаев выявлено самолечение.

Больше всего сообщений о НР (40,8%) при применении фторхинолонов приходилось на молодой возраст; возраст пациентов ≥ 75 лет указывался в 7,7% сообщениях; в 75 случаях (4,0%) фторхинолоны назначались детям до 18 лет. В дальнейшем мы плани-

руем провести дополнительный анализ НР в разных возрастных группах, с акцентом на педиатрическую и старческую популяции.

Первоочередная задача рационального использования фторхинолонов, по нашему мнению, заключается в разработке комплекса мер по повышению общего уровня знаний врачей практического здравоохранения о всём спектре НР, ассоциируемых сегодня с этой группой. Решение данной задачи позволит в целом повысить безопасность антибактериальной терапии, замедлить появление новых антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Практикующим врачам, а также врачам — клиническим фармакологам необходимо на ранних этапах выявлять не только распространённые НР, связанных с применением фторхинолонов, но и более редкие, такие как дисгликемия, аневризма аорты и расслоение аорты, отслоение сетчатки, и своевременно направлять информацию в Росздравнадзор.

Для предотвращения развития большинства НР необходимо при выборе конкретного препарата из группы фторхинолонов руководствоваться информацией в официальной ИМП и в утверждённых Минздравом России клинических рекомендациях по соответствующим нозологиям, тщательно оценивать соотношение польза-риск и соблюдать принцип разделения АБП на препараты первого выбора, альтернативные и резервные.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределён следующим образом: *Асецкая И. Л.* — анализ данных литературы, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста рукописи; *Зырянов С. К.* — разработка концепции исследования, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Самсонова К. И.* — сбор и анализ данных, проведение расчётов, написание текста рукописи; *Бутранова О. И.* — анализ данных литературы, интерпретация результатов, редактирование текста рукописи; *Терехина Е. Н.* — обработка полученных результатов, участие в написание текста рукописи

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Asetskaia IL* — analysed literature data, analysed and interpreted the study results, drafted and edited the manuscript; *Zyryanov SK* — conceptualised the study and approved the final version of the manuscript for publication; *Samsonova KI* — collected and analysed data, carried out calculations, and drafted the manuscript; *Butranova OI* — analysed literature data, interpreted the study results, and edited the manuscript; *Terekhina EN* — collected and analysed the study results and participated in drafting the manuscript.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Россия, Москва, Российская Федерация; заместитель главного врача ГБУЗ «ГКБ No 24 ДЗМ», Москва, Российская Федерация
e-mail: zyryanov-sk@rudn.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>
 РИНЦ SPIN-код: 2725-9981

Асецкая Ирина Львовна — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация
e-mail: asetskaya-il@rudn.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>
 РИНЦ SPIN-код: 1189-2854

Самсонова Кристина Ивановна — врач-клинический фармаколог клинической больницы Медси в Отрадном АО «Группа компаний «Медси»», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: skristyiv@mail.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0174-2765>
 РИНЦ SPIN-код: 7368-3955

Бутранова Ольга Игоревна — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация
e-mail: butranova-oi@rudn.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>
 РИНЦ SPIN-код: 6284-0777

Терёхина Елизавета Николаевна — ординатор 2-го года кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Российская Федерация; ведущий специалист центра фармаконадзора ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, Москва, Российская Федерация
e-mail: 1152230261@pfur.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>
 РИНЦ SPIN-код: 9997-4685

ABOUT THE AUTHORS

Sergey K. Zyryanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow, Russian Federation; Deputy Chief physician GKB No. 24 DZM, Moscow, Russian Federation
e-mail: zyryanov-sk@rudn.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>
 RSCI SPIN-code: 2725-9981

Irina L. Asetskaya — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology RUDN University, Moscow, Russian Federation
e-mail: asetskaya-il@rudn.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-7752>
 RSCI SPIN-code: 1189-2854

Kristina I. Samsonova — clinical pharmacologist, MEDSI hospital Otradnoye, Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: skristyiv@mail.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0174-2765>
 RSCI SPIN-code: 7368-3955

Olga I. Butranova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology RUDN University, Moscow, Russian Federation
e-mail: butranova-oi@rudn.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>
 RSCI SPIN-code: 6284-0777

Elizaveta N. Terekhina — 2nd year Resident of the Department of General and Clinical Pharmacology RUDN University, Moscow, Russian Federation; Leading specialist of the Pharmacovigilance Center, IMCEUAOSMP, Moscow, Russian Federation
e-mail: 1152230261@pfur.ru
 ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-8042>
 RSCI SPIN-code: 9997-4685

Список литературы / References

1. Abbas M, Kashmiri K, Rehman IU, et al. Evaluation of healthcare professionals' understanding of fluoroquinolones' safety profile, usage, and boxed warnings in Pakistan. *J Pharm Policy Pract.* Nov 27 2023;16(1):154. doi:10.1186/s40545-023-00674-6.
2. Mallhi TH, Alanazi AS, Khan YH, et al. Assessment of Knowledge Regarding Safety Profile, Use, and Boxed Warnings of Fluoroquinolones Among Healthcare Professionals in Saudi Arabia: A Potential Implication for Drug Regulatory Authorities. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:816320. doi:10.3389/fmed.2022.816320.
3. Куркова АА, Рачина СА, Козлов РС, и др. Исследование отпуска антимикробных препаратов аптечными организациями Российской Федерации во время пандемии COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2023;25(1):84-92. [Kurkova AA, Rachina SA, Kozlov RS, et al. Patterns of antimicrobial dispensing in community pharmacies in Russia during the COVID-19 pandemic. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2023;25(1):84-92 (In Russ.)). doi: 10.36488/cmacc.2023.1.84-92.
4. Yoon J, Yug JS, Ki DY, et al. Characterization of Medication Errors in a Medical Intensive Care Unit of a University Teaching Hospital in South Korea. *J Patient Saf.* Jan 01 2022;18(1):1-8. doi: 10.1097/PTS.0000000000000878.
5. Mathews B, Thalody AA, Miraj SS, et al. Adverse Effects of Fluoroquinolones: A Retrospective Cohort Study in a South Indian Tertiary Healthcare Facility. *Antibiotics (Basel).* 2019 Jul 27;8(3):104. doi: 10.3390/antibiotics8030104.
6. Umarje SP, Alexander CG, Cohen AJ. Ambulatory Fluoroquinolone Use in the United States, 2015-2019. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Oct 23;8(12):ofab538. doi: 10.1093/ofid/ofab538.

7. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis*. 1997 Nov;25(5):1196-204. doi: 10.1086/516119. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017 Aug 1;65(3):533. doi: 10.1093/cid/cix452.
8. Barberán J, de la Cuerda A, Tejada González MI, et al. Safety of fluoroquinolones. *Rev Esp Quimioter*. 2024 Apr;37(2):127-133. doi: 10.37201/req/143.2023.
9. Algaidi SH, Alghamdi DI, Algeffari SG, et al. Long-term Cardiovascular Adverse Events Induced by Fluoroquinolones: A Retrospective Case-control Study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023 Nov 1;82(5):400-406. doi: 10.1097/FJC.0000000000001459.
10. Bolon B. Mini-Review: Toxic Tendinopathy. *Toxicol Pathol*. 2017 Oct;45(7):834-837. doi: 10.1177/0192623317711614.
11. Brown JP, Wing K, Leyrat C, et al. Association Between Fluoroquinolone Use and Hospitalization With Aortic Aneurysm or Aortic Dissection. *JAMA Cardiol*. 2023 Sep 1;8(9):865-870. doi: 10.1001/jamacardio.2023.2418.
12. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015 Jan;11(1):25-39. doi: 10.1517/17425255.2014.970166.
13. Raguideau F, Lemaitre M, Dray-Spira R, Zureik M. Association Between Oral Fluoroquinolone Use and Retinal Detachment. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Apr;134(4):415-21. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.6205.
14. Rice LB. The Maxwell Finland Lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and clostridium difficile. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 15;46(4):491-6. doi: 10.1086/526535.
15. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together [05-12-2016]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-advises-restricting-fluoroquinolone-antibiotic-use-certain>. Ссылка активна на 23.04.2025 г.
16. Majalekar PP, Shirote PJ. Fluoroquinolones: Blessings Or Curses. *Curr Drug Targets*. 2020;21(13):1354-1370. doi: 10.2174/1389450121666200621193355.
17. Sharma V, Das R, Mehta DK, et al. Quinolone scaffolds as potential drug candidates against infectious microbes: a review. *Mol Divers*. 2025 Feb;29(1):711-737. doi: 10.1007/s11030-024-10862-4.
18. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI — Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). EMA/873138/2011 Rev 2*. EMA; 2017. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-and-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2-en.pdf>. Ссылка активна на 23.04.2025 г.
19. Мурашко М.А., Пархоменко Д.В., Асецкая И.Л., и др. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора*. 2014;(3):54-61. [Murashko MA, Parkhomenko DV, Asetskaya IL, et al. The role and practice of pharmacovigilance in Russian healthcare. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2014;(3):54-61 (In Russ.)]. EDN: SGLZZT.
20. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 87 (ред. от 19.05.2022) «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 03.11.2016 N 87 (as amended on 19.05.2022) «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchey praktiki farmakonadzora Yevraziyskogo ekonomicheskogo soyuza». (In Russ.)]. Доступен по: <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/documents/42714>. Ссылка активна на 23.04.2025 г.
21. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
22. Lee EY, Knox C, Phillips EJ. Worldwide Prevalence of Antibiotic-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2023 Apr 1;159(4):384-392. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.6378.
23. Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Асецкая И.Л. Левофлоксацин: анализ информации об осложнениях фармакотерапии отечественной базы данных спонтанных сообщений. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2018;63(5-6):46-51. [Zyryanov SK, Zatolochina KE, Asetskaya IL. Levofloxacin: Analysis of Information on Adverse Reactions from Russian Spontaneous Report Database. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2018;63(5-6):46-51. (In Russ.)]. EDN: UWIXSI.
24. Молчан Н.В., Смирнова Ю.А., Вельц Н.Ю., и др. Фторхинолоновые антибиотики: безопасность применения на примере ципрофлоксацина. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(2):72-83. [Molchan NV, Smirnova YuA, Velts NYu, et al. Fluoroquinolone antibiotics: safety of use by the example of ciprofloxacin. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(2):72-83. (In Russ.)]. doi: 10.30895/2312-7821-2019-7-2-72-83.
25. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Левофлоксацин: соотношение «польза-риск». *Фарматека*. 2017;s2-17:36-42. [Ushkalova EA, Zyryanov SK. Levofloxacin: benefit-risk ratio. *Pharmateka*. 2017;s2-17:36-42. (In Russ.)].
26. Alshammari TM, Larrat EP, Morrill HJ, et al. Risk of hepatotoxicity associated with fluoroquinolones: a national case-control safety study. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 Jan 1;71(1):37-43. doi: 10.2146/ajhp130165.
27. Bonaldo G, Andriani LA, D'Annibali O, et al. Cardiovascular safety of macrolide and fluoroquinolone antibiotics: An analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 Nov;28(11):1457-1463. doi: 10.1002/pds.4873.
28. Синопальников А.И. Моксифлоксацин: фокус на профиль безопасности. *Медицинский совет*. 2013;11:82-87. [Sinopalnikov AI. Moxifloxacin: fokus na profil' bezopasnosti. *Medicinskij sovet*. 2013;11:82-87. (In Russ.)].
29. Rusu A, Munteanu AC, Arbănași EM, Uivarosi V. Overview of Side-Effects of Antibacterial Fluoroquinolones: New Drugs versus Old Drugs, a Step Forward in the Safety Profile? *Pharmaceutics*. 2023 Mar 1; 15(3):804. doi: 10.3390/pharmaceutics15030804.