

Фторхинолоновые антибиотики: безопасность применения на примере ципрофлоксацина

*Н. В. Молчан¹, Ю. А. Смирнова¹, Н. Ю. Вельц¹, М. А. Дармостукова¹,
А. С. Казаков¹, В. А. Поливанов²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения
средств медицинского применения» Росздравнадзора,
Славянская пл., д. 4, стр. 1, Москва, 109074, Российская Федерация

Резюме. В связи с повторяющимися сообщениями о побочных эффектах при применении антибиотиков фторхинолоновой группы эти препараты вновь и вновь становятся объектом пристального внимания специалистов фармаконадзора и врачей. **Цель работы:** изучение частоты и характера нежелательных реакций, связанных с применением препарата ципрофлоксацин, на основе анализа спонтанных сообщений, поступивших в российскую службу фармаконадзора. **Материалы и методы:** проведен ретроспективный анализ спонтанных сообщений о препарате ципрофлоксацин за период с 2008 по 2018 г. по базе данных «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора. **Результаты:** всего было зарегистрировано 3403 нежелательные реакции, возникшие у 2083 пациентов при применении ципрофлоксацина. Чаще всего развивались реакции со стороны кожи и подкожных тканей (37,3 %), общие расстройства и нарушения в месте введения (21,1 %), реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (14,9 %). Более трети сообщений содержали информацию о серьезных нежелательных реакциях. Были выявлены непредвиденные реакции, не зафиксированные в инструкции по медицинскому применению ципрофлоксацина: брадикардия, предсердная аритмия, цианоз, повышение артериального давления. **Выводы:** антибиотики фторхинолонового ряда с доказанной эффективностью и многолетним опытом клинического применения продолжают оставаться препаратами, безопасность которых требует постоянного контроля. Результаты исследования подтвердили возможность выявления широкого спектра нежелательных реакций методом спонтанных сообщений. Регуляторным органам Российской Федерации целесообразно рекомендовать держателям регистрационных удостоверений внести в инструкцию по медицинскому применению ципрофлоксацина информацию о нежелательных реакциях, которые были зарегистрированы в постмаркетинговый период.

Ключевые слова: ципрофлоксацин; фторхинолоновые антибиотики; нежелательные реакции; фармаконадзор; безопасность лекарств

Для цитирования: Молчан НВ, Смирнова ЮА, Вельц НЮ, Дармостукова МА, Казаков АС, Поливанов ВА. Фторхинолоновые антибиотики: безопасность применения на примере ципрофлоксацина. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(2):72–83. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-72-83>

***Контактное лицо:** Молчан Нина Валерьевна; molchan@expmed.ru

Fluoroquinolone antibiotics: safety of use by the example of ciprofloxacin

*N. V. Molchan¹, Yu. A. Smirnova¹, N. Yu. Velts¹, M. A. Darmostukova¹,
A. S. Kazakov¹, V. A. Polivanov²

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

²Information and Methodological Centre for Expert Evaluation,
Recording and Analysis of Circulation of Medicinal Products,
4/1 Slavjanskaja Sq., Moscow, 109074, Russian Federation

Abstract. Due to repeated reports of adverse effects with the use of fluoroquinolone antibiotics, these drugs become over and over again the object of the close attention of pharmacovigilance specialists and health care specialists. **The aim:** to study the frequency and the nature of adverse reactions associated with the use of ciprofloxacin, based on the analysis of the spontaneous reports received by the Russian pharmacovigilance service. **Materials and Methods:**

A retrospective analysis of the spontaneous reports of ciprofloxacin was conducted on the database «Pharmacovigilance» of the automated information system of Roszdravnadzor from 2008 to 2018. **Results:** 3403 adverse reactions that occurred in 2083 patients using ciprofloxacin were recorded. The most frequently developed reactions were from skin and subcutaneous tissues (37.3 %), general disorders and disorders at the injection site (21.1 %), gastrointestinal tract reactions (14.9 %). More than a one third of the reports contained information about serious adverse reactions. Unexpected reactions were identified as not recorded in the instructions for the medical use of ciprofloxacin: bradycardia, atrial arrhythmia, cyanosis, increased blood pressure. **Conclusions:** fluoroquinolone antibiotics with proven efficacy and years of experience in clinical use, continue to be drugs whose safety requires constant monitoring. The results of the study confirmed the possibility of detecting a wide range of the adverse reactions using the method of spontaneous reports. Regulatory authorities of the Russian Federation should recommend to registration certificate holders to include the information of adverse reactions of ciprofloxacin that were registered in the post-marketing period in the instructions for medical use. **Key words:** ciprofloxacin; fluoroquinolone; adverse drug reactions; pharmacovigilance; drug safety

For citation: Molchan NV, Smirnova YuA, Velts NYu, Darmostukova MA, Kazakov AS, Polivanov VA. Fluoroquinolone antibiotics: safety of use by the example of ciprofloxacin. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(2):72–83. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-2-72-83>

*Corresponding author: Nina V. Molchan; molchan@expmed.ru

Мониторинг эффективности и безопасности применения антибактериальных препаратов в пострегистрационный период является актуальной задачей. По некоторым данным, 20–25 % нежелательных реакций (НР), развивающихся у пациентов в условиях стационара, связаны с применением антибактериальных препаратов [1].

Фторхинолоны в последнее время являются объектом пристального внимания специалистов фармаконадзора и врачей в связи опубликованными Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) новыми данными по безопасности их применения в США¹.

Экспертами Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) было установлено, что применение фторхинолонов, в том числе ципрофлоксацина, может вызывать не только индивидуальные нежелательные эффекты, но и серьезные, потенциально необратимые и инвалидизирующие НР со стороны разных систем организма у одного и того же пациента. Среди таких осложнений выделяют тендинопатию, артралгию, периферическую нейропатию, а также нарушения со стороны центральной нервной системы (ЦНС)². Необходимо отметить, что тяжелые НР, ведущие к инвалидизации пациента, встречаются крайне редко, по данным спонтанных сообщений в США не чаще, чем 3,3 случая на 10 млн назначений ципрофлоксацина и левофлоксацина [2]. Тем не менее

на основании результатов всестороннего анализа и оценки соотношения польза/риск в мае 2016 г. FDA было рекомендовано использовать фторхинолоны только в качестве антибиотиков резерва при остром синусите, обострении хронического бронхита у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), при неосложненных инфекциях мочевых путей³.

В ноябре 2018 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) опубликовало заявление EMA/795349/2018 о приостановке применения ряда хинолоновых и фторхинолоновых антибиотиков, вводимых перорально, инъекционно или ингаляционно, и об ограничении применения некоторых других препаратов этой группы на основании сообщений о серьезных НР при их использовании⁴.

Комитет по лекарственным средствам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) на основании рекомендаций Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) принял решение о приостановлении продажи ЛС, содержащих цинноксацин, флумехин, налидиксовую кислоту и пипемидиновую кислоту. Применение других фторхинолоновых антибиотиков было рекомендовано ограничить в случаях:

- неосложненных инфекций, при которых выздоровление может наступить без специфического лечения (например, инфекции горла);

¹ Fluoroquinolones. Disabling and potentially permanent adverse effects of the tendons, muscles, joints, nerves, and central nervous system in the US. WHO Pharmaceuticals Newsletters. 2016;(5):9.

Fluoroquinolones. Potential risk of persistent and disabling side effects. WHO Pharmaceuticals Newsletters. 2017;(2):7.

Fluoroquinolones. Restricting use in the US. WHO Pharmaceuticals Newsletters. 2016;(3):7.

² 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].

³ Там же.

⁴ Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics (EMA/795349/2018). EMA; 2018.

- небактериальных инфекций (например, хронический простатит);
- диареи путешественников или повторяющихся инфекций нижних мочевых путей, которые не распространяются за пределы мочевого пузыря;
- инфекционных заболеваниях легкой и средней степени тяжести при наличии других антибактериальных препаратов, обычно рекомендуемых для терапии этих инфекций⁵.

Ципрофлоксацин является одним из наиболее часто назначаемых ЛС группы фторхинолонов [2]. На территории Российской Федерации препараты ципрофлоксацина представлены в различных лекарственных формах (растворы для инъекций, таблетки, глазные капли) и широко используются в клинической практике [3]. Как и другие фторхинолоны, ципрофлоксацин способен вызывать ряд НР, свойственных всей группе этих антибактериальных препаратов. Это нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ЦНС, сердечно-сосудистой, костно-мышечной систем и соединительной ткани, кожи и подкожной клетчатки⁶ и др.

Цель работы — изучение частоты и характера нежелательных реакций, связанных с применением препарата ципрофлоксацин, на основе анализа спонтанных сообщений, поступивших в отечественную базу «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ спонтанных сообщений, поступивших в базу «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора за период с 24.11.2008 по 31.12.2018.

Критерием отбора сообщений для целей исследования было наличие в них информации о применении ципрофлоксацина и развитии в последующем НР. За указанный период поступило 2083 спонтанных сообщения, содержащих информацию о 3403 НР при применении ципрофлоксацина.

Из исследования были исключены повторные сообщения, сообщения-дубликаты и невалидные сообщения. Каждое сообщение содержало международное непатентованное название препарата (препаратов), который мог стать причиной данного осложнения, краткое описание НР или сведения о неэффективности лечения, исход НР, оценку ее серьезности, а также степень причинно-следственной связи между описанной реакцией и приемом препарата.

Для определения серьезности, а также предвиденности/непредвиденности НР использовались определения, содержащиеся в статье 4 Федераль-

ного закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Степень достоверности причинно-следственной связи определялась по шкале Нارانжо. НР распределялись по системно-органным классам в соответствии с классификацией Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA®.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все НР были распределены по 18 системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA® (табл. 1). Случаи неэффективности препарата, недостаточности терапевтического действия, использования препарата по неутвержденным показаниям и лекарственного взаимодействия были выделены в отдельную группу.

Подавляющее большинство случаев, представленных в 2083 спонтанных сообщениях, закончилось выздоровлением пациентов (61,7 %) или улучшением состояния (26,2 %). Выздоровление с последствиями наступило в 0,4 % случаев, отсутствие изменения состояния было отмечено в 3,0 % случаев, в 8,3 % — исход был неизвестен. В 8 случаях (0,4 %) был зафиксирован летальный исход.

Анализ степени серьезности НР показал, что более трети поступивших сообщений о НР при применении ципрофлоксацина (34,5 %) касались серьезных реакций, при этом в 23,1 % случаев потребовалась госпитализация пациента или ее продление.

Поступившие сообщения преимущественно имели высокую степень достоверности причинно-следственной связи между развитием НР и применением ципрофлоксацина при оценке по шкале Нارانжо. В 0,7 % случаев связь между введением препарата не вызвала сомнений, в 10,1 % сообщений была установлена вероятная связь, в 88,2 % — возможная. Только в 1 % случаев причинно-следственная связь определена как «сомнительная».

Большинство эпизодов НР — 1269 случаев из 3403 (37,3 %) — составили нарушения со стороны кожи и подкожных тканей, а также 719 (21,1 %) общих расстройств и нарушений в месте введения и 508 (14,9 %) нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей чаще всего проявлялись в виде крапивницы (484 НР — 14,2 %), сыпей различного характера (356 НР — 10,5 %), кожного зуда (321 НР — 9,4 %) и др. В числе серьезных НР были отмечены 4 случая фотодерматита, 2 случая развития эпидермального некролиза, 2 — синдрома Лайелла и 2 — синдрома Стивенса—Джонсона.

⁵ Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics (EMA/795349/2018). EMA; 2018.

⁶ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

Таблица 1. Количество нежелательных реакций при применении ципрофлоксацина по данным базы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора с 24.11.2008 по 31.12.2018

Table 1. The number of adverse reactions of ciprofloxacin according to the database «Pharmacovigilance» from 24.11.2008 to 31.12.2018

Нежелательные реакции	Количество, шт.	Доля, %
В соответствии с системно-органным классом (MedDRA®)		
Со стороны кожи и подкожных тканей	1269	37,3
Общие расстройства и нарушения в месте введения	719	21,1
Со стороны желудочно-кишечного тракта	508	14,9
Со стороны иммунной системы	315	9,3
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	178	5,2
Со стороны сосудов	136	4,0
Со стороны центральной нервной системы	106	3,1
Со стороны сердца	37	1,1
Нарушения психики	18	0,5
Лабораторные показатели	13	0,4
Со стороны печени и желчевыводящих путей	11	0,3
Со стороны почек и мочевыводящих путей	11	0,3
Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы	10	0,3
Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	8	0,2
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	5	0,2
Инфекционные и паразитарные заболевания	4	0,1
Со стороны органа зрения	3	0,1
Со стороны обмена веществ и нарушения питания	1	<0,05
Прочие		
Отсутствие/недостаточность терапевтической эффективности	40	1,2
Применение по незарегистрированным показаниям	10	0,3
Нежелательная реакция, связанная с взаимодействием ципрофлоксацина с другим препаратом (варфарином)	1	<0,05
Всего	3403	100

Общие расстройства после применения препарата клинически проявлялись слабостью, вялостью, утомляемостью, ослаблением мышечного тонуса, бледностью кожных покровов, дрожью, тремором, ознобом, потливостью, дискомфортом в теле (всего 128 НР — 3,8 %), повышением температуры тела (41 НР — 1,2 %), гиперемией кожи на отдельных участках тела (143 НР — 4,2 %), периферическими отеками (11 НР — 0,3 %), болью в груди, пояснице и других частях тела (8 НР — 0,2 %). Нарушения в месте введения были представлены такими местными реакциями, как покраснение, зуд, сыпь и крапивница, боль, флебит, жжение, отек и др.

Среди нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта было отмечено 184 случая антибиотик-ассоциированной диареи (5,4 %), из которых 20 случаев закончились колитом, а в одном случае наблюдались также нарушение электролитного баланса и гиповолемия. Также отмечались

диарея, не ассоциированная с *Clostridium difficile* (48 НР — 1,4 %), тошнота (135 НР — 4,0 %), рвота (92 НР — 2,7 %), боли в животе (33 НР — 1,0 %) и отдельные случаи гастрита, энтероколита, диспепсии, изжоги, метеоризма, сухости во рту, стоматита. В одном случае наблюдался некротический панкреатит.

НР со стороны иммунной системы были представлены 223 случаями ангионевротического отека (6,6 %) и 39 случаями анафилактической реакции (1,1 %). Среди других аллергических реакций (53 НР — 1,6 %) встречались аллергический конъюнктивит, гиперсаливация, зуд век, отек век, отек полости носа, онемение языка.

Среди НР со стороны системы кроветворения и лимфатической системы был отмечен один случай тяжелой гранулоцитопении.

Нарушения со стороны психики включали галлюцинации (5 НР), психомоторное беспокойство

(3 НР), тревожное состояние (2 НР) и один случай острого психоза. Со стороны ЦНС были отмечены случаи головокружения (49 НР — 1,4 %) и головной боли (24 НР — 0,7 %). В двух случаях наблюдались эпилептоидные припадки и в 8 случаях — судороги. Об изменении вкуса у пациентов сообщалось в 10 случаях.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы включали 26 (0,8 %) случаев тахикардии, 3 случая брадикардии и 3 — аритмии. В двух случаях было отмечено удлинение интервала QT на кардиограмме пациента. НР со стороны сосудов в большинстве случаев были представлены изменением артериального давления (50 НР — 1,5 %) и гиперемией лица (41 НР — 1,2 %). В девяти случаях наблюдалась потеря сознания, в двух случаях — предобморочное состояние.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани встречались относительно редко, только в 0,2 % случаев. Эти нарушения включали: боль в суставах (3 случая), миалгию (2 случая) и по одному случаю боли в сухожилиях, гипертонуса мышц и мышечных судорог.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ информации о НР при применении ципрофлоксацина, собранной в международной базе данных VigiBase Уппсальского центра мониторинга ВОЗ и базе «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, показал, что число спонтанных сообщений, поступивших за исследуемый период в российскую базу данных, значительно меньше количества сообщений, собранных за тот же период в базе VigiBase ВОЗ⁷. По данным ВОЗ, за период, охватывающий 2009–2018 гг., было отмечено 69 586 случаев НР при применении ципрофлоксацина. При этом следует учесть, что российская база начала функционировать позже международной. Кроме того, количество репортирований растет с каждым годом по мере совершенствования системы фармаконадзора. Например, за первые десять лет функционирования базы данных ВОЗ (1985–1994 гг.) были собраны сведения о 6787 НР ципрофлоксацина, из которых 1746 НР были зарегистрированы только в 1994 г.

Согласно данным сообщений, представленных в VigiBase, среди НР, вызываемых ципрофлоксацином, преобладали нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (около 37 % от общего количества НР, зарегистрированных за весь период функционирования базы данных ВОЗ). НР со стороны ЖКТ составили около 14 % и НР со стороны сердечно-сосудистой системы — около 4,5 %. Эти данные согласуются с данными, собранными в Российской Федерации (табл. 1). Случаи НР со стороны ЦНС и периферической нервной систе-

мы (ПНС), по данным ВОЗ, составили около 18 % от общего количества НР, со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани — около 10 %, общие расстройства и нарушения в месте введения препарата — около 7 %. Данные российской базы по этим видам НР (табл. 1) не согласуются с данными ВОЗ, что, скорее всего, объясняется относительно коротким периодом функционирования системы мониторинга безопасности ЛС в Российской Федерации, а также несовершенством системы репортирования, уже отмечавшимся в более ранних исследованиях [2].

Ципрофлоксацин, как и другие препараты фторхинолонов, может вызвать неблагоприятные реакции со стороны кожи. По данным литературы, кожные реакции отмечались у 1–2 % пациентов, получавших препарат [4], и помимо зуда, сыпи, крапивницы было зафиксировано несколько случаев стойкой лекарственной эритемы (как локальной, так и генерализованной) [4–7]. Проведенный нами анализ подтвердил высокую частоту развития реакций со стороны кожи и подкожных тканей — по данным спонтанных сообщений, крапивница, сыпь различного характера, зуд кожи, дерматит и эритема составили более трети зафиксированных НР (1183 случая) от их общего количества.

Использование фторхинолонов, в том числе ципрофлоксацина, связывают с риском фототоксических реакций. Ципрофлоксацин специфически взаимодействует с меланином, вызывая потерю жизнеспособности меланоцитов, и нарушает меланогенез путем снижения активности тирозиназы [8]. В отечественной базе данных были выявлены 4 спонтанных сообщения о развитии фотодерматита.

В литературе описаны случаи возникновения более тяжелых кожных реакций при приеме ципрофлоксацина: острого генерализованного экзантематозного пустулеза (кожная реакция в виде острого высыпания пустул) [9], DRESS-синдрома (синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности с эозинофилией) [10], синдрома Стивенса—Джонсона (прогрессирующей злокачественной экссудативной эритемы) и синдрома Лайелла (токсического эпидермального некролиза) [7]. При анализе спонтанных сообщений, поступивших в отечественную базу данных, обнаружено 6 случаев репортирования о таких очень редких и потенциально угрожающих жизни состояниях, как эпидермальный некролиз, синдромы Стивенса—Джонсона и Лайелла. При этом в одном случае после проведенного лечения состояние пациента не изменилось, в остальных случаях заболевание завершилось выздоровлением с последствиями либо наступило полное выздоровление.

⁷ <http://www.vigiaccess.org/>

Довольно большое число спонтанных сообщений о негативном действии ципрофлоксацина было связано с нарушениями работы желудочно-кишечного тракта — 508 НР. Нарушения функции пищеварительного тракта считаются самыми распространенными НР фторхинолонов и встречаются в 1–7 % случаев [11], а по сведениям более раннего периода — до 11 % [12]. В то же время НР со стороны желудочно-кишечного тракта среди сообщений в отечественной базе данных занимают только третью позицию. Вероятной причиной такого изменения структуры может быть иной профиль безопасности фторированных производных хинолона, характеризующийся более низкой вероятностью развития желудочно-кишечных расстройств, чем у хинолонов первого поколения [13].

Из числа поступивших сообщений о развитии диареи на фоне приема ципрофлоксацина можно выделить 184 случая, касающихся антибиотик-ассоциированной диареи. Риск развития антибиотик-ассоциированной диареи установлен для большинства антибиотиков, и при использовании фторхинолонов он составляет 2–5 % [14]. Данные спонтанных сообщений подтверждают возможность появления при назначении ципрофлоксацина диареи, в том числе обусловленной *Clostridium difficile* (17 случаев). И если идиопатическая диарея (состояние, при котором не удается выявить конкретного возбудителя, вызывающего диарею) в большинстве случаев не требует специального лечения, то диарея, обусловленная микроорганизмом *Clostridium difficile*, может протекать в тяжелой форме псевдомембранозного колита и привести к летальному исходу.

При анализе информации в спонтанных сообщениях было выяснено, что в единственном случае псевдомембранозного колита (диагноз подтвержден при аутопсии) наступила смерть пациента в результате фатального нарушения гомеостаза и полиорганной недостаточности. Поэтому необходимо информировать врачей практического звена здравоохранения о возможном развитии псевдомембранозного колита при назначении ципрофлоксацина. Только при своевременной диагностике этого заболевания и адекватной противоклостридиозной терапии возможно спасти жизнь больного.

Около 10 % спонтанных сообщений о НР при приеме ципрофлоксацина касались нарушений со стороны иммунной системы. Вероятно, увеличение потребления фторхинолонов в течение двух последних десятилетий привело к увеличению числа аллергических реакций на эти препараты и повышению степени их тяжести. По данным литературы, гиперчувствительность к препаратам фторхинолонового ряда возникала в 0,4–2,2 %

случаев. Чаще всего встречались реакции немедленного типа — крапивница, кожный зуд (что отражает структура полученных спонтанных сообщений), гораздо реже — ангионевротический отек (отек Квинке), анафилаксия [15–17]. Некоторые фторхинолоны способны напрямую индуцировать дегрануляцию тучных клеток и высвобождение гистамина, β -гексозаминидазы, фактора некроза опухолей и простагландина D₂, вызывая тем самым псевдоаллергическую реакцию [17]. Результатом этого может быть как кожная сыпь, так и реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея и др.).

В структуре спонтанных сообщений о НР со стороны иммунной системы преобладали ангионевротические отеки, аллергические и анафилактические реакции. Как правило, эти состояния были обратимы и не носили угрожающего жизни характера. Тем не менее, сообщалось также о 27 случаях развития такой тяжелой реакции, как анафилактический шок, в одном случае приведшей к летальному исходу.

Около 5 % НР, представленных в спонтанных сообщениях, касались нарушений со стороны нервной системы и психики, что совпадает с данными литературы [18, 19].

Потенциальное токсическое влияние на ЦНС могут оказывать все препараты группы фторхинолонов за счет ингибирования рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в головном мозге [19, 20]. Высокое сродство к рецепторам ГАМК демонстрируют в первую очередь препараты, содержащие в структуре пиперазиновое кольцо в положении R7 (ципрофлоксацин, эноксацин и норфлоксацин) [18]. Среди основных механизмов нейротоксичности, помимо изменения в головном мозге уровней ГАМК и серотонина, исследователями были названы также окислительный стресс и ослабление системы антиоксидантной защиты организма [21]. Фторхинолоны могут оказывать возбуждающее действие и путем непосредственной активации нейрональных рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) и аденозина. Было высказано предположение, что симптомы токсического действия на ЦНС проявляются только при условии достаточного проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер в сочетании с пороговым уровнем блокады рецепторов тормозных путей (ГАМК) и стимуляцией путей возбуждения (NMDA, аденозин) [18].

В отечественной и зарубежной литературе были описаны такие редкие виды побочного действия ципрофлоксацина, как острый психоз, в том числе со зрительными галлюцинациями, дезориентацией, возбуждением [22, 23]. При этом реакции со стороны психики наблюдались даже после однократного приема препарата [24]. В отношении

ципрофлоксацина побочные явления нейропсихического характера отмечались при применении терапевтических и даже более низких доз препарата [20]. Анализ спонтанных сообщений позволил выявить один случай острого психоза на фоне назначения цiproфлоксацина и единичные случаи галлюцинаций и других психических нарушений. Как правило, отмена препарата ведет к регрессии нейропсихической симптоматики в течение 48–72 часов без какой-либо антипсихотической терапии [23], что также подтверждается данными спонтанных сообщений: во всех представленных случаях было отмечено улучшение состояния пациентов либо выздоровление без последствий.

В литературе имеются свидетельства появления долгосрочных неблагоприятных эффектов со стороны периферической нервной системы (ПНС) при использовании фторхинолонов [13]. Предполагаемая частота нейропатии у пациентов, получавших цiproфлоксацин, составляет один случай на 17 000 пациентов [25], то есть такая НР возникает очень редко. В отечественной базе данных спонтанных сообщений зафиксировано всего 8 случаев появления парестезии и дизестезии и один случай нейропатии. Тем не менее, учитывая тяжесть и полиорганность этих НР, контроль нарушений со стороны ЦНС и ПНС требует пристального внимания врачей.

Следующая группа НР при приеме цiproфлоксацина, отмеченных в спонтанных сообщениях, относится к сердечно-сосудистой системе. В общей сложности такие НР составили около 5 %. За 10 лет существования базы данных спонтанных сообщений Росздравнадзор получил информацию только о 3 случаях развития аритмий и 2 — удлинении интервала QT на фоне приема цiproфлоксацина, но этим сообщениям следует уделить особое внимание. Способность удлинять интервал QT как фактор риска нарушения сердечного ритма является подтвержденным групповым свойством фторхинолонов [19, 26, 27]. Причем если препараты первых поколений вызывали этот эффект при применении в высоких дозах [12], то моксифлоксацин, фторхинолон IV поколения, достоверно удлиняет интервал QT при назначении препарата в стандартных дозах [19].

Согласно экспериментальным данным, фторхинолоны блокируют ген hERG, кодирующий быстрые потенциалзависимые калиевые каналы. Это сопровождается нарушением прохождения по ним ионизированного калия, накоплением калия в миоцитах и замедлением реполяризации клеточной мембраны. Отражением процесса и является удлинение интервала QT на электрокардиограмме. Задержка реполяризации желудочков потенциально может приводить к развитию специфической желудочковой тахикардии типа «пируэт» — torsade

de pointes [19, 28]. При этом основная опасность заключается в ее частой трансформации в фибрилляцию желудочков, что ведет к потере сознания, асистолии и смерти пациента [26].

В то же время вопрос о риске развития кардиопатологии при приеме фторхинолонов, особенно цiproфлоксацина, остается спорным. По мнению некоторых исследователей, говорить о кардиотоксичности препаратов фторхинолонов не совсем корректно, поскольку в эксперименте введение животным антибиотиков этой группы не вызывало повреждения здоровых кардиомиоцитов [19]. Результаты нескольких крупных постмаркетинговых исследований свидетельствовали об отсутствии существенной взаимосвязи между неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов на фоне применения фторхинолонов и пролонгацией интервала QT. Опубликованный метаанализ 16 рандомизированных клинических исследований с 2005 по 2016 г. (в общей сложности 6 139 000 участников) показал, что фторхинолоны, особенно гатифлоксацин, моксифлоксацин и левофлоксацин, действительно повышали риск серьезных аритмий. Цiproфлоксацин же имел низкую аритмогенную активность и был относительно безопасен для сердца [28]. Связанный с приемом фторхинолонов риск летального исхода от сердечно-сосудистых и прочих причин, по мнению авторов аналитического материала, был частично компенсирован некоторыми особенностями этих антибиотиков: помимо антимикробных свойств, препараты этой группы оказывают иммуномодулирующее действие, а также уменьшают выработку провоспалительных цитокинов, что обеспечивает дополнительные преимущества при лечении инфекций.

Таким образом, цiproфлоксацин, согласно актуальной информации, представляет собой фторхинолон с самым низким среди препаратов этой группы риском удлинения интервала QT [29, 30]. По данным фармакоэпидемиологических исследований, цiproфлоксацин связывают с подобным синдромом в 0,3 случаев на 10 млн назначений, тогда как левофлоксацин — в 16 случаях, гатифлоксацин — в 27 случаях [19]. В пользу отсутствия статистически значимого увеличения числа аритмий при монотерапии цiproфлоксацином бактериальных инфекций, в том числе у пациентов отделения интенсивной терапии в возрасте 60–85 лет, свидетельствуют результаты обзора литературы и клинического исследования, проведенных в 2017 г. голландскими исследователями [30].

Опасность развития желудочковых аритмий повышается только у пациентов пожилого и старческого возраста, особенно у женщин, при наличии врожденных и приобретенных заболеваний сердца, в том числе с нарушением проводимости,

при электролитных расстройствах, а также при сопутствующем лечении препаратами, удлиняющими интервал QT, замедляющими сердечный ритм, вызывающими гипокалиемию [19, 29].

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и связочного аппарата являются еще одной группой довольно редких видов побочного действия, связанных с фторхинолонами: терапия препаратами этой группы примерно в 1 % случаев сопровождается миозитами, артралгиями, тендинопатиями и др. [31].

Несмотря на то, что тендинопатии встречаются очень редко — у 0,14–0,4 % пациентов [32], вопрос безопасности применения фторхинолоновых антибиотиков в связи с их возможным негативным влиянием на связочный аппарат широко освещается в специальной литературе. Тендиниты и разрыв ахиллова сухожилия были ассоциированы практически со всеми антибактериальными препаратами группы фторхинолона [11, 18, 33, 34]. Данные систематического обзора 16 клинических испытаний, проведенных до 2013 г., свидетельствуют, что риск разрыва ахиллова сухожилия значительно повышался у лиц, получавших препараты фторхинолонов, особенно в течение первого месяца после воздействия препарата (отношение шансов варьировалось от 1,1 до 7,1) [33].

Структурные повреждения связочного аппарата у пациентов, получающих терапию фторхинолонами, по-видимому, являются следствием изменения гомеостаза фибробластов [18, 34, 35]. В нормальном состоянии фибробласты продуцируют основные компоненты межклеточного матрикса, составляющие основу соединительной ткани, в первую очередь коллаген, эластин, гликозаминогликаны, протеогликианы и др. Исследования *in vivo* позволили установить, что введение животным ципрофлоксацина вызывало дозозависимое снижение количества сульфатированных гликозаминогликанов в тканях ахиллова сухожилия. При этом на фоне уменьшения синтеза матрикса наблюдались нарушение адгезии клеток с межклеточным матриксом и ускорение деструктивных процессов в клетках сухожилий [34, 35]. В клиническом исследовании у здоровых добровольцев после приема ципрофлоксацина также было отмечено обратимое снижение содержания гликозаминогликанов в ахилловом сухожилии. Результаты другого исследования позволили сделать вывод об участии окислительного стресса в механизме повышения предрасположенности к тендинопатии при приеме фторхинолонов [34].

Снижение концентрации ионов магния в сыворотке крови ускоряло повреждение суставов и сухожилий при введении фторхинолонов в эксперименте [18]. Ионы магния входят в состав соединительной ткани, при недостатке этого эле-

мента нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген. Вызванное фторхинолонами нарушение физиологического взаимодействия между клетками и матриксом происходит, вероятно, путем хелатирования двухвалентных ионов (в частности, Mg^{2+}) и вызывает морфологические изменения клеток. В результате развивается состояние перманентного повреждения матрикса, что позволяет объяснить появление тендинопатий даже в течение нескольких месяцев после отмены препарата [35].

Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, связывают с высоким риском воспаления и разрыва сухожилий [11], преимущественно ахиллова сухожилия [34]. В зарубежных источниках, кроме того, представлены единичные случаи двусторонней тендинопатии ягодичных сухожилий [32] и двустороннего разрыва связок подвздошно-поясничной мышцы [36]. При этом риск развития повреждений связок, согласно данным ВОЗ, оказался независимым от дозы [37].

В базе «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора выявлено всего 8 случаев НР со стороны скелетно-мышечной системы и связок, в том числе один случай боли в сухожилиях, закончившийся выздоровлением без последствий. Тем не менее тендинопатии крупных сухожилий на фоне приема ципрофлоксацина требуют особого контроля со стороны медицинского персонала, поскольку являются серьезными побочными реакциями, влияющими на трудоспособность и качество жизни пациентов.

В базу Росздравнадзора поступило всего 11 сообщений о гепатотоксичности ципрофлоксацина, но при этом 7 из них касались тяжелого нарушения — лекарственно-индуцированного гепатита. Ранее подобные случаи уже отмечались в литературе. Протекающее бессимптомно повышение уровня печеночных трансаминаз обнаруживалось у 2–3 % пациентов [12, 38], а в редких случаях введение ципрофлоксацина вызывало острое повреждение печени, в том числе с летальным исходом [38, 39]. Точный механизм острого гепатита, индуцированного ципрофлоксацином, в настоящее время остается неизвестным; наблюдаемый при этом некроз гепатоцитов приводит к повышению уровня ферментов печени. На основании анализа случаев острого лекарственного гепатита при приеме ципрофлоксацина исследователями был сделан вывод, что риск гепатотоксичности повышается у пожилых пациентов, особенно при одновременном приеме гепатотоксичных препаратов или алкоголя при сопутствующих патологиях печени [38], поэтому медицинскому персоналу следует с осторожностью назначать ципрофлоксацин этой категории пациентов.

В структуре спонтанных сообщений присутствовали 11 эпизодов почечных осложнений, в том

числе острой почечной недостаточности, интерстициального нефрита и токсической нефропатии. Если ранее сообщалось, что фторхинолоны могут стать причиной острой почечной недостаточности только при передозировке, то сейчас признано, что повреждение могут вызывать даже терапевтические дозы антибиотиков [40, 41]. Согласно данным ВОЗ, почечная недостаточность развивается примерно у одного из 1500 пациентов, принимавших ципрофлоксацин [42]. Проведенный в 2018 г. исследователями из Туниса анализ опубликованных в научной литературе случаев и результатов собственных клинических наблюдений подтвердил, что ципрофлоксацин может вызывать аллергический интерстициальный нефрит (реакции гиперчувствительности III типа) при пероральном приеме в дозе 200–250 мг 2 раза в день [43]. Передозировка ципрофлоксацина (от 500 до 750 мг 2 раза в день) может стать причиной острого клубочкового некроза [40, 43].

Несмотря на то, что НР со стороны почек у пациентов, получавших ципрофлоксацин, являются обратимыми и, как правило, помимо отмены препарата требуют только симптоматической терапии, они относятся к потенциально серьезным [43]. При несвоевременном выявлении причинно-следственной связи между острой почечной недостаточностью и приемом лекарственного препарата такие осложнения могут представлять угрозу для жизни.

При анализе спектра НР, представленных в спонтанных сообщениях в базе данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, нами были выделены четыре вида реакций, не описанных в инструкции по медицинскому применению ципрофлоксацина: брадикардия (3 случая), аритмия (2 случая, не включая желудочковую), цианоз (8 случаев), повышение артериального давления (9 случаев). Все эти реакции также были отмечены в спонтанных сообщениях, поступивших в международную базу данных Vigibase: 78, 304 (не включая желудочковую аритмию), 71 и 300 случаев соответственно. Поэтому на данную информацию рекомендуется обратить внимание не только медицинским работникам, но и держателям регистрационных удостоверений на лекарственные препараты ципрофлоксацина.

Принимая во внимание высокую значимость в медицинской практике препаратов фторхинолоновой группы, связанную с широтой их антимикробного спектра, представляет интерес разработка новых лекарственных форм этих препаратов или модификация структуры активного компонента для возможного снижения количества побочных эффектов. Одним из перспективных направлений развития является получение соосажденных солей уже известных соединений с органическими кисло-

тами: адипиновой, фумаровой, малеиновой [44–47] или метансульфоновой, глюконовой, гликолевой [48]. Российским научным фондом в 2014–2016 гг. был реализован проект⁸ по изучению физико-химических свойств и разработке технологии получения смешанных кристаллов некоторых фармацевтических субстанций, в том числе ципрофлоксацина. Хорошая растворимость вновь полученных соединений обеспечивает их достаточно высокую биодоступность, а устойчивость к высоким температурам обеспечивает стабильность препарата при хранении и снижает вероятность образования полиморфных модификаций, являющихся частой причиной небиоэквивалентности воспроизведенных препаратов [45, 47]. Другими авторами сопоставимые результаты были получены для ципрофлоксацина мезилата, ципрофлоксацина глюконата и ципрофлоксацина гликолята [48].

Ожидается, что получение и дальнейшее изучение новых солей ципрофлоксацина с возможностью направленного моделирования их липофильности и гидрофильности [46, 48], а также термической устойчивости позволит внедрить в медицинскую практику новые лекарственные формы фторхинолоновых антибиотиков, не уступающих по эффективности известным ранее препаратам и вместе с тем вызывающих меньшее количество побочных эффектов. Однако на данном этапе сведения о безопасности новых форм ципрофлоксацина еще не получены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ спонтанных сообщений, поступивших в базу данных «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, свидетельствует о том, что при назначении ципрофлоксацина чаще всего развивались НР со стороны кожи и подкожных тканей, общие расстройства и нарушения в месте введения, а также НР со стороны желудочно-кишечного тракта. При этом более трети спонтанных сообщений (34,5 %) касались серьезных НР. В структуре спонтанных сообщений был выявлен весь спектр НР ципрофлоксацина, указанных в инструкции по медицинскому применению препарата, — как частых, так и редких, потенциально опасных для жизни (синдром Стивенса—Джонсона, синдром Лайелла, анафилактический шок, псевдомембранозный колит, острый психоз, удлинение интервала QT, тендинопатия и др.). Кроме того, в сообщениях были выявлены НР, не зафиксированные в инструкции по медицинскому применению ципрофлоксацина: брадикардия, предсердная аритмия, цианоз, повышение артериального давления.

Таким образом, антибиотики фторхинолонового ряда, несмотря на доказанную эффективность и многолетний опыт клинического применения,

⁸ <http://xn--m1afn.xn--p1ai/prjcard/?rid=14-13-00640>

продолжают оставаться лекарственными средствами, безопасность которых требует постоянного контроля со стороны регуляторных органов, производителей ЛС и держателей регистрационных удостоверений. Регуляторным органам Российской Федерации целесообразно рекомендовать держателям регистрационных удостоверений на препараты ципрофлоксацина внести в инструкцию по медицинскому применению дополнительную информацию о нежелательных реакциях, которые были зарегистрированы в постмаркетинговый период. Врачам, использующим в своей практике ципрофлоксацин, также необходимо учитывать специфические побочные реакции, связанные с применением фторхинолонов. С особой осторожностью ципрофлоксацин следует назначать пожилым людям, пациентам с заболеваниями почек, печени, а также одновременно с кортикостероидами, гепатотоксичными, удлиняющими интервал QT и противосвертывающими препаратами.

Рациональное использование препаратов этой группы, включающее назначение по установ-

ленным показаниям, ограничение назначения при неосложненных инфекциях, тщательный анализ факторов риска, контроль за состоянием пациента и, при необходимости, проведение своевременной коррекции возможных осложнений позволит повысить эффективность и безопасность лечения пациентов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590048-3).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590048-3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Олефир ЮВ, Верлан НВ, Романов БК, Двойникова НА, Кочкина ЕО. *Проблемы мониторинга безопасности фармакотерапии*. М: Фолиум; 2017. [Olefir YuV, Verlan NV, Romanov BK, Dvojnikova NA, Kochkina EO. *Problems of monitoring the safety of pharmacotherapy*. Moscow: Folium; 2017 (In Russ.)]
2. Ушкалова ЕА, Зырянов СК. Ограничения на применение фторхинолонов при неосложненных инфекциях и проблемы безопасности. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*. 2017;19(3):208–12. [Ushkalova EA, Zyryanov SK. Fluoroquinolone use restrictions in patients with uncomplicated infections and safety issues. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(3):208–12 (In Russ.)]
3. Кулешова СИ, Удалов ВС, Симонова ЕП, Денисова ИА, Мишкин ДВ. Совершенствование методик определения примесей в антимикробных лекарственных средствах хроматографическими методами. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(4):262–70. [Kuleshova SI, Udalov VS, Simonova EP, Denisova IA, Mishkin DV. Improvement of tests for the control of impurities in antimicrobial medicinal products by chromatographic methods: ciprofloxacin case study. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(4):262–70 (In Russ.)] <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224858>
4. Ilyas M, Ram Subba Reddy M, Devi U. Ciprofloxacin-induced generalised non-bullous fixed drug eruption. *BMJ Case Rep*. 2018;bcr-2018-224858. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-224858>
5. Jain SP, Jain PA. Bullous fixed drug eruption to ciprofloxacin: a case report. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(4):744–5. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/4757.2901>
6. Mendes-Bastos P, Carvalho R, Cunha D, Cardoso J. Ciprofloxacin: an uncommon drug reaction to a commonly used drug. *Korean J Intern Med*. 2014;29(2):263–4. <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.29.2.263>
7. Nair PA. Ciprofloxacin induced bullous fixed drug reaction: three case reports. *J Family Med Prim Care*. 2015;4(2):269–72. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.154673>
8. Beberok A, Wrześniak D, Rzepka Z, Rok J, Delijewski M, Otręba M, et al. Effect of fluoroquinolones on melanogenesis in normal human melanocytes HEMn-DP: a comparative in vitro study. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017;36(2):169–75. <https://doi.org/10.1080/15569527.2016.1229674>
9. Foti C, Romita P, Zanframundo G, Mastrodonardo M, Angelini G, Calogiuri G, et al. Ciprofloxacin induced acute generalised exanthematous pustulosis. *Indian J Pharmacol*. 2017;49(1):119–20. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.201014>
10. Alkhateeb H, Said S, Cooper CJ, Gaur S, Porres-Aguilar M. DRESS syndrome following ciprofloxacin exposure: An unusual association. *Am J Case Rep*. 2013;14:526–8. <https://doi.org/10.12659/AJCR.889703>
11. Kim GK. The risk of fluoroquinolone-induced tendinopathy and tendon rupture. What does the clinician need to know? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(4):49–54.
12. Вереитинова ВП, Тарасенко ОА, Грищенко ЛН. Фторхинолоны. *Провизор*. 2002;(19). [Vereitino-

- va VP, Tarasenko OA, Grishhenko LN. Fluoroquinolones. *Provizor = Pharmacist*. 2002;(19) (In Russ.)]
13. Francis JK, Higgins E. Permanent peripheral neuropathy: a case report on a rare but serious debilitating side-effect of fluoroquinolone administration. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2014;2(3):2324709614545225. <https://doi.org/10.1177/2324709614545225>
 14. Плоскирева АА, Горелов АВ, Голден ЛБ. Антибиотик-ассоциированная диарея: патогенетические аспекты терапии и профилактики. *РМЖ*. 2017;(19):1381–4. [Ploskireva AA, Gorelov AV, Golden LB. Antibiotic-associated diarrhea: pathogenetic aspects of treatment and prevention. *RMZh = RMJ*. 2017;(19):1381–4 (In Russ.)]
 15. Скороходкина ОВ, Лунцов АВ. Лекарственная аллергия при проведении антибиотикотерапии. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(3):60–7. [Skorokhodkina OV, Luntsov AV. Drug allergy in antibiotics using. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013;6(3):60–7 (In Russ.)]
 16. Blanca-López N, Ariza A, Doña I, Mayorga C, Montañez MI, Garcia-Campos J, et al. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(5):560–7. <https://doi.org/10.1111/cea.12099>
 17. Fernández TD, Ariza A, Palomares F, Montañez MI, Salas M, Martín-Serrano A, et al. Hypersensitivity to fluoroquinolones: the expression of basophil activation markers depends on the clinical entity and the culprit fluoroquinolone. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(23):e3679. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003679>
 18. Mandell L, Tillotson G. Safety of fluoroquinolones: An update. *Can J Infect Dis*. 2002;13(1):54–61.
 19. Карпов ОИ. Проблема кардиотоксичности фторхинолонов в клинической практике. *Лечащий врач*. 2006;(2). [Karpov OI. The problem of cardiotoxicity of fluoroquinolones in clinical practice. *Lechashhij vrach = Attending physician*. 2006;(2) (In Russ.)]
 20. Ben-Chetrit E, Rothstein N, Munter G. Ciprofloxacin-induced psychosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(8):4079. <https://doi.org/10.1128/AAC.00672-13>
 21. Ilgin S, Can OD, Atli O, Ucel UI, Sener E, Guven I. Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: evaluation of possible underlying mechanisms. *Toxicol Mech Methods*. 2015;25(5):374–81. <https://doi.org/10.3109/15376516.2015.1026008>
 22. Ranjan A, Praharaj SK. Ciprofloxacin-induced psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014;26(1):E36–7. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13020033>
 23. Ransing RS, Sarkar D. Ciprofloxacin induced anti-biomania. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(12):VL01. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/24215.9076>
 24. Кузьмина АВ, Титова АР, Поликарпова ТС, Асещкая ИЛ, Поливанов ВА. Классовые эффекты фторхинолонов: дисгликемия и психические нарушения. *Лечащий врач*. 2018;(10). [Kuzmina AV, Titova AR, Polikarpova TS, Asetskaia IL, Polivanov VA. Side effects of fluoroquinolone antibiotics: dysglycemia and psychical disorders. *Lechashhij vrach = Attending physician*. 2018;(10) (In Russ.)]
 25. Popescu C. Severe acute axonal neuropathy induced by ciprofloxacin: a case report. *Case Rep Neurol*. 2018;10(2):124–9. <https://doi.org/10.1159/000489303>
 26. Булка КА, Николаев АВ, Салухов ВВ, Барсуков АВ, Кицышин ВП. Нарушения ритма сердца при антибактериальной терапии внебольничной пневмонии. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии*. 2016;(4):235–9. [Bulka KA, Nikolaev AV, Salukhov VV, Barsukov AV, Kitsyshin VP. Cardiac arrhythmias in antibacterial therapy of community-acquired pneumonia. *Vestnik rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii = Vestnik of Russian Military Medical Academy*. 2016;(4):235–9 (In Russ.)]
 27. Демидова ОА, Ших ЕВ, Исмагилов АД, Сизова ЖМ. Клинико-фармакологические аспекты безопасности применения лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017;5(3):117–25. [Demidova OA, Shikh EV, Ismagilov AD, Sizova ZhM. Clinical-pharmacological aspects of the safe use of medicines, causing prolongation of QT interval. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2017;5(3):117–25 (In Russ.)]
 28. Liu X, Ma J, Huang L, Zhu W, Yuan P, Wan R, Hong K. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(44):e8273. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008273>
 29. Mehrzad R, Barza M. Weighing the adverse cardiac effects of fluoroquinolones: a risk perspective. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(11):1198–206. <https://doi.org/10.1002/jcph.553>
 30. Heemskerck C, Woldman E, Pereboom M, Van der Hoeven R, Mantel-Teeuwisse A, Van Gemeren C, Becker ML. Ciprofloxacin does not prolong the QTc interval: a clinical study in ICU patients and review of the literature. *J Pharm Pharm Sci*. 2017;20(1):360–4. <https://doi.org/10.18433/J3ZD15>
 31. Постников СС. Переносимость фторхинолонов. *Лечебное дело*. 2004;(2):31–6. [Postnikov SS. Tolerability of fluoroquinolones. *Lechebnoe delo = General Medicine*. 2004;(2):31–6 (In Russ.)]
 32. Shimatsu K, Subramaniam S, Sim H, Aronowitz P. Ciprofloxacin-induced tendinopathy of the gluteal tendons. *J Gen Intern Med*. 2014;29(11):1559–62. <https://doi.org/10.1007/s11606-014-2960-4>
 33. Stephenson AL, Wu W, Cortes D, Rochon PA. Tendon injury and fluoroquinolone use: a systematic review. *Drug Saf*. 2013;36(9):709–21. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0089-8>
 34. Juras V, Winhofer Y, Szomolanyi P, Voshenrich J, Hager B, Wolf P, et al. Multiparametric MR imaging depicts glycosaminoglycan change in the achilles tendon during ciprofloxacin administration in healthy men: initial observation. *Radiology*. 2015;275(3):763–71. <https://doi.org/10.1148/radiol.15140484>

35. Shakibaei M, Pfister K, Schwabe R, Vormann J, Stahlmann R. Ultrastructure of Achilles tendons of rats treated with ofloxacin and fed a normal or magnesium-deficient diet. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(2):261–6.
36. Smith N, Fackrell R, Henderson E. Ciprofloxacin-associated bilateral iliopsoas tendon rupture: a case report. *Age Ageing.* 2016;45(5):737–8. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw092>
37. Yildirim P. Association patterns in open data to explore ciprofloxacin adverse events. *Appl Clin Inform.* 2015;6(4):728–47. <https://doi.org/10.4338/ACI-2015-06-RA-0076>
38. Qutrio Baloch Z, Raza MA, Abbas SA, Bukhari S. Ciprofloxacin-induced hepatotoxicity in a healthy young adult. *Cureus.* 2017;9(2):e1016. <https://doi.org/10.7759/cureus.1016>
39. Unger C, Al-Jashaami LS. Ciprofloxacin exposure leading to fatal hepatotoxicity: an unusual correlation. *Am J Case Rep.* 2016;17:676–81.
40. Bird ST, Etminan M, Brophy JM, Hartzema AG, Delaney JAC. Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ.* 2013;185(10):E475–E482. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121730>
41. Fuller A. Ciprofloxacin-induced renal failure. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles.* 2015;3(12):32–8.
42. Savage R. Ciprofloxacin, enalapril and acute kidney injury: strengthening of a drug interaction signal. *WHO Pharmaceuticals Newsletter.* 2018;(1):16–21.
43. Hajji M, Jebali H, Mrad A, Blél Y, Brahmi N, Kheder R, et al. Nephrotoxicity of ciprofloxacin: five cases and a review of the literature. *Drug Saf Case Rep.* 2018;5:17. <https://doi.org/10.1007/s40800-018-0073-4>
44. Surov AO, Manin AN, Voronin AP, Drozd KV, Simagina AA, Churakov AV, Perlovich GL. Pharmaceutical salts of ciprofloxacin with dicarboxylic acids. *Eur J Pharm Sci.* 2015;77:112–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.06.004>
45. Surov AO, Churakov AV, Perlovich GL. Three polymorphic forms of ciprofloxacin maleate: formation pathways, crystal structures, calculations and thermodynamic stability aspects. *Cryst Growth Des.* 2016;16(11):6556–67. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b01277>
46. Blokhina SV, Sharapova AV, Ol'khovich MV, Volkova TV, Perlovich GL. Solubility, lipophilicity and membrane permeability of some fluoroquinolone antimicrobials. *Eur J Pharm Sci.* 2016;93:29–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.07.016>
47. Blokhina SV, Sharapova AV, Ol'khovich MV, Perlovich GL. Sublimation thermodynamics of four fluoroquinolone antimicrobial compounds. *J Chem Thermodyn.* 2017;105:37–43. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2016.10.010>
48. Florindo C, Costa A, Matos C, Nunes SL, Matias AN, Duarte CMM, et al. Novel organic salts based on fluoroquinolone drugs: synthesis, bioavailability and toxicological profiles. *Int J Pharm.* 2014;469(1):179–89. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.034>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Молчан Нина Валерьевна, канд. фарм. наук. *Nina V. Molchan*, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2430-0107>

Смирнова Юлия Анатольевна, канд. фарм. наук. *Yulia A. Smirnova*, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8606-1810>

Вельц Наталья Юрьевна, канд. биол. наук, доцент. *Natalia Y. Velts*, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9514-6322>

Дармостукова Мария Андреевна. *Maria A. Darmostukova*. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9662-3701>

Казakov Александр Сергеевич, канд. мед. наук. *Alexander S. Kazakov*, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2665-796X>

Поливанов Виталий Анатольевич. *Vitaly A. Polivanov*.

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193928059>

Статья поступила 12.04.2019

После доработки 28.04.2019

Принята к печати 31.05.2019

Article was received 12 April 2019

Revised 28 April 2019

Accepted for publication 31 May 2019