

Классовые эффекты фторхинолонов: дисгликемия и психические нарушения

А. В. Кузьмина, А. Р. Титова, Т. С. Поликарпова, И. Л. Асеецкая, В. А. Поливанов

Фторхинолоны используются в медицине уже более 30 лет. Тем не менее, благодаря методу спонтанных сообщений, в последние годы было выявлено много новых аспектов профиля их безопасности, в частности, разрывы сухожилий (2008 г.) [1], периферическая нейропатия (2013 г.) [2], возможность одновременного развития нескольких необратимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) (2016 г.) [3], что привело к ограничению использования данной группы антимикробных препаратов (АМП) при ряде неосложненных инфекций [4, 5].

В июле 2018 г. Агентство по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) проинформировало общественность о том, что классовыми НЛР фторхинолонов для системного применения являются гипогликемия и психические нарушения. Данное заключение основано на новой информации, полученной в результате проведения специалистами Агентства ретроспективного анализа спонтанных сообщений, поступивших в базу данных FDA — FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), а также сведений из литературных источников [6].

Фторхинолоны и риск дисгликемии

Еще в 2009 г. в исследовании S. L. Aspinall и соавт. было продемонстрировано, что вероятность развития тяжелой гипер- или гипогликемии при применении левофлоксацина выше, чем при использовании азитромицина [7]. О повышенном риске нарушений углеводного обмена при использовании фторхинолонов свидетельствуют опубликованные в 2013 г. результаты популяционного когортного исследования, проведенного учеными из Национального университета Тайваня (National Taiwan University, NTU). В исследование были включены пациенты амбулаторного звена, страдающие сахарным диабетом, которым были назначены пероральные формы следующих АМП: левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорины или макролиды. Период исследования — с января 2006 г. по ноябрь 2007 г. Всего в исследование вошло 78 433 человека. Конечными точками являлись обращение за медицинской помощью или госпитализация пациентов в связи с дисгликемическими состояниями в течение 30 дней от начала приема изучаемых антибиотиков. Было выявлено, что абсолютный риск гипергликемии при приеме моксифлоксацина составляет 6,9 случая на 1000 человек, левофлоксацина — 3,9, ципрофлоксацина — 4,0. Абсолютный риск гипогликемии для моксифлоксацина составил 10,0 случаев на 1000 больных сахарным диабетом, левофлоксацина — 9,3, а ципрофлоксацина — 7,9 случая на одну тысячу человек. Данные показатели были значительно выше, чем при применении макролидов и цефалоспоринов: абсолютный риск гипергликемии при использовании макролидов составил 1,6 на 1000 человек, гипогликемии — 3,7; для цефалоспоринов абсолютный риск развития гипергликемии составил 2,1 случая на 1000 больных, гипогликемии — 3,2. Было показано, что пациенты, получающие моксифлоксацин, имеют более высокий риск развития гипогликемии по сравнению с пациентами, принимающими ципрофлоксацин [8].

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

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

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

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

4 пациента находились в коме более месяца после нормализации уровня глюкозы крови. Еще у 5 пациентов сообщается о персистенции неврологических нарушений различной степени тяжести [6].

В российскую национальную базу данных спонтанных сообщений, подсистему «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, за период с ноября 2008 г. по июль 2018 г. поступило 2 извещения о развитии гипогликемии на фоне приема АМП фторхинолонового ряда — левофлоксацина. Сообщений о возникновении данной НЛР при использовании фторхинолонов с другими международными непатентованными наименованиями (МНН) не зарегистрировано.

Оба случая касаются лиц женского пола. В одном случае пациентка 51 года для лечения неосложненного острого бронхита самостоятельно начала прием амброксола в стандартной дозировке и левофлоксацина, 500 мг в сутки. После приема первой дозы фторхинолона пациентка отметила бессонницу, снижение аппетита, слабость. На вторые сутки терапии больная на улице потеряла сознание. Бригадой скорой медицинской помощи зафиксирована гипогликемия, проведены соответствующие лечебные мероприятия. После замены левофлоксацина на другой АМП симптомы НЛР не рецидивировали. Сопутствующие заболевания включали язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии и холелитиаз.

Во втором случае показанием к назначению АМП явилась неосложненная урогенитальная инфекция. Пациентка (возраст не указан) принимала препарат в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней по назначению уролога. На фоне приема лекарственного средства развилась НЛР в виде головных болей и приступов гипогликемии. Дополнительной терапии не получала, хроническими заболеваниями не страдала.

Ни у одной из пациенток не было сахарного диабета в анамнезе, и никто из них гипогликемические лекарственные средства не получал. В обоих случаях адекватная медикаментозная терапия позволила купировать гипогликемическое состояние без последствий для пациенток.

Также в национальную базу данных поступило 3 сообщения о развитии гипергликемии при антибактериальной терапии препаратами фторхинолонов.

Случай 1. У пациентки 39 лет с компенсированным инсулинозависимым сахарным диабетом после однократного приема АМП с действующим веществом моксифлоксацин, назначенного с целью антибактериальной терапии после проведенной операции по удалению полипа матки, зарегистрировано повышение глюкозы крови до 10–15 ммоль/л. Контроль над уровнем гликемии был достигнут увеличением дозы вводимого инсулина, и прием моксифлоксацина был продолжен. Никаких ЛП, помимо вышеуказанных, не получала. В анамнезе дискинезия желчевыводящих путей, других хронических заболеваний нет.

Случай 2. 38-летнему мужчине в комплексной терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза легких, совместно с пипразинамидом и амикацином, был назначен препарат с МНН спарфлоксацин. Через месяц от начала лечения у пациента была зарегистрирована гипергликемия, уровень глюкозы крови не указан. Ранее сахарным диабетом не страдал. Отмена спарфлоксацина и соблюдение диеты позволили добиться нормализации показателей углеводного обмена в течение следующего месяца. Сопутствующие заболевания включали в себя легочное сердце и хроническую HCV-инфекцию. Необходимо учитывать, что хронический вирусный гепатит С характеризуется повышенным риском развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [9] и, как следствие, у данного больного мог явиться альтернативной причиной гипергликемического состояния.

Случай 3. У пациентки 61 года на 17-й день приема ЛП с действующим веществом гатифлоксацин в составе комплексной противотуберкулезной терапии было выявлено повышение концентрации глюкозы сыворотки, значение уровня гликемии не представлено. В извещении нет указаний на наличие у пациентки в анамнезе сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе. На третий день после отмены гатифлоксацина наблюдалась нормализация показателей сахара в крови, прием других противотуберкулезных ЛП (пипразинамид, цикloserин и аминсалициловая кислота) был продолжен. Следует отметить, что туберкулез не относится к официально одобренным показаниям для ЛП с МНН гатифлоксацин.

Таким образом, несмотря на то, что у первых двух пациентов имелись альтернативные причины нарушения углеводного обмена, учитывая четкую временную связь с приемом препаратов фторхинолового ряда, исключить лекарственный генез гипергликемии ни в одном из представленных случаев нельзя.

Фторхинолоны и риск психических нарушений

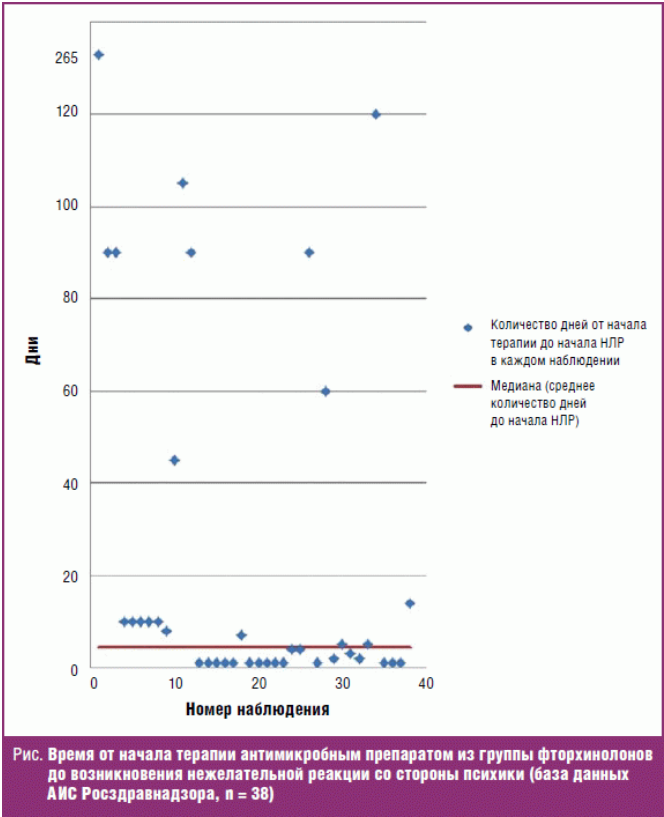
За период с 1985 по 2002 г. в базу данных национального центра фармаконадзора Франции поступило 590 спонтанных сообщений о развитии нейropsychических расстройств при использовании фторхинолонов. В большинстве случаев регистрировались следующие НЛР: спутанность сознания (51%), галлюцинации (27%), ажитация (13%), бред (12%), бессонница (8%) или повышенная сонливость (4%) (у одного пациента могло развиваться одновременно несколько НЛР). В 21,7% случаев НЛР были отнесены к категории серьезных, в большинстве случаев в качестве критерия серьезности указывалась госпитализация. Чаще пациентами являлись люди пожилого возраста — средний возраст больных составил 66 лет (медиана 70 лет, min 12 лет, max 102 года). Расстройства деятельности центральной нервной системы были выявлены при использовании всех известных фторхинолонов, в основном в лекарственных формах для перорального применения [10].

В российской базе спонтанных сообщений зарегистрировано 44 извещения о развитии при применении фторхинолонов 57 НЛР со стороны психики (табл.).

Нейropsychические расстройства при применении фторхинолонов (база данных АИС Росздравнадзора)		Таблица
Нейropsychические расстройства	Количество НЛР, абс.	
Депрессия	15	
Галлюцинации	14	
Тревожное состояние	6	
Острый психоз	5	
Кошмарные сновидения	4	
Расстройства сна	4	
Психомоторное возбуждение/ажитация	4	
Нервозность	1	
Временная потеря памяти	1	
Агрессивное поведение	1	
Изменение настроения	1	
Ощущение страха	1	
Итого	57	

В 20 случаях в качестве подозреваемого АМП был указан левофлоксацин, в 9 случаях — моксифлоксацин, в 8 — офлоксацин, еще в 7 — ципрофлоксацин. Следует отметить, что в 14 случаях показанием к назначению фторхинолонов являлся лекарственно-устойчивый туберкулез легких, в связи с чем длительность противомикробной терапии достигала нескольких месяцев.

Средний возраст пациентов составил 44,4 ± 3,1 года (медиана 43 года, min 4 года, max 84 года). Время от приема первой дозы фторхинолона до развития НЛР было указано в 38 извещениях. Чаще всего (n = 28) нейropsychические нарушения развивались в течение первых 10 дней приема АМП группы фторхинолонов, при этом у 14 из 28 пациентов НЛР со стороны психики были зарегистрированы в первый день лечения (медиана 4,5 дня, мода 1 день, min 1 день, max 255 дней) (рис.).



АМП группы фторхинолонов указывались в качестве единственного подозреваемого ЛП в 21 из 44 спонтанных сообщений. В 4 извещениях содержалась информация о наличии в анамнезе у пациентов психических нарушений. Еще в 5 случаях сопутствующая патология у больных могла рассматриваться в качестве альтернативной причины развития НЛР со стороны психики; к такой патологии относились, в частности, лимфома с интоксикационным синдромом, множественные очаговые образования головного мозга и распространенный атеросклероз (3 случая). Как правило, НЛР возникали во время проводимой фармакотерапии, лишь у одного пациента психическое расстройство зарегистрировано в первые сутки после отмены ЛП. В большинстве случаев (n = 27) отмена подозреваемого АМП сопровождалась купированием всех симптомов НЛР или выраженным улучшением самочувствия больного. Еще в 8 извещениях указано, что дополнительно были назначены психотропные ЛП, в 4 из этих случаев реакция регрессировала на 1–2 день терапии, в 2 случаях — на 12–14 сутки, еще в 2 случаях на момент подачи извещения состояние пациента оставалось без изменений. Улучшение состояния двух пациентов наблюдалось после снижения дозы АМП, в 7 сообщениях не содержится информации об исходе НЛР.

Приведем примеры развития психических нарушений на фоне приема АМП фторхинолонового ряда.

Случай 1. У пациента 25 лет при использовании ЛП с действующим веществом левофлоксацин в дозе 500 мг в сутки внутривенно с целью лечения бронхита в первый день фармакотерапии возникли галлюцинации, появились тревога, ощущение страха и ночные кошмары. Никаких других лекарств пациент не получал, ранее психическими расстройствами не страдал. АМП был отменен на третьи сутки от начала лечения. Реакция купирована на 6-й день после отмены левофлоксацина без последствий для пациента.

Случай 2. Пациентке 28 лет амбулаторно был назначен препарат с МНН моксифлоксацин в дозе 400 мг 1 раз в день с целью антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. В первый день приема ЛП у больной появились мышечные судороги и галлюцинации, которые потребовали ее госпитализации. Прием АМП был прекращен, после чего в течение суток был отмечен регресс НЛР. В анамнезе у пациентки отсутствуют психические заболевания, сопутствующей терапии не получала.

Виды НЛР со стороны центральной нервной системы могут несколько отличаться для разных препаратов, принадлежащих к фторхинолонам. Тем не менее, ряд НЛР характерен для всех представителей данной группы противомикробных средств. По заключению экспертов FDA, к классовым НЛР фторхинолонов относятся: расстройства внимания, дезориентация, ажитация, нервозность, снижение памяти, бред [6].

Заключение

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

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

Безусловно, фторхинолоны продолжают оставаться препаратами первой линии при многих заболеваниях бактериальной этиологии. Однако, как и все другие ЛП, фторхинолоны не являются абсолютно безвредными для пациента. При выборе АМП необходимо принимать во внимание не только показатели его эффективности, но и безопасность; решение должно быть рациональным, основанным на современных руководствах. При возможности использования других ЛП не рекомендуется назначать АМП группы фторхинолонов с целью терапии острого бактериального синусита, обострения хронического бронхита и для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей, так как польза применения фторхинолонов в вышеуказанных случаях не превышает потенциальные риски.

Литература

1. Information for Healthcare Professionals: Fluoroquinolone Antimicrobial Drugs [ciprofloxacin (marketed as Cipro and generic ciprofloxacin), ciprofloxacin extended-release (marketed as Cipro XR and Proquin XR), gemifloxacin (marketed as Factive), levofloxacin (marketed as Levaquin), moxifloxacin (marketed as Avelox), norfloxacin (marketed as Noroxin), and ofloxacin (marketed as Floxin)] URL: <http://wayback.archive-it.org/7993/20161022101528/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126085.htm> Accessed 12 Jul 2018.
2. FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of risk for possibly permanent nerve damage from antibacterial fluoroquinolone drugs taken by mouth or by injection URL: <http://wayback.archive-it.org/7993/20161022101530/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm365050.htm> Accessed 12 Jul 2018.
3. EMA to review persistence of side effects known to occur with quinolone and fluoroquinolone antibiotics URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Quinolones_and_fluoroquinolones_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000065.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f Accessed 12 Jul 2018.
4. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm> Accessed 12 Jul 2018.
5. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm> Accessed 12 Jul 2018.
6. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm611032.htm> Accessed 12 Jul 2018.
7. Aspinall S.L., Good C. B., Jiang R. et al. Severe Dysglycemia with the Fluoroquinolones: A Class Effect? // Clin Infect Dis. 2009; 49 (3): 402–408.
8. Chou H. W., Wang J. L., Chang C. H. et al. Risk of Severe Dysglycemia Among Diabetic Patients Receiving Levofloxacin, Ciprofloxacin, or Moxifloxacin in Taiwan // Clin Infect Dis. 2013; 57 (7): 971–980.
9. Hui J. M., Sud A., Farrell G. C. et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression // Gastroenterology. 2003; 125: 1695–1704.
10. Doussau de Bazignan A., Thiessard F., Miremont-Salamé G. et al. Psychiatric adverse effects of fluoroquinolone: review of cases from the French pharmacologic surveillance database // Rev Med Interne. 2006, Jun; 27 (6): 448–452.

А. В. Кузьмина¹, кандидат медицинских наук

А. Р. Титова, кандидат медицинских наук

Т. С. Поликарпова, кандидат медицинских наук

И. Л. Асеевская, кандидат медицинских наук

В. А. Поливанов

ЦМЭБРИЛС ФГБУ ИМЦЭУАОСМП Росздравнадзора, Москва

¹ Контактная информация: alimova.an@yandex.ru

Классовые эффекты фторхинолонов: дисгликемия и психические нарушения/ А. В. Кузьмина, А. Р. Титова, Т. С. Поликарпова, И. Л. Асеевская, В. А. Поливанов

Для цитирования: Лечащий врач № 10/2018; Номера страниц в выпуске: 87-90

Теги: антибиотики, нежелательные лекарственные реакции, сахарный диабет