



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.3.006>
УДК 614.2



Кучко А.М., Ефремова И.Н., Федосеева И.И.

Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, Минск, Беларусь

Безопасность применения хинолонов и фторхинолонов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кучко А.М. – сбор, анализ, обобщение и систематизация данных; Ефремова И.Н. – план написания статьи, редактирование статьи, анализ и систематизация данных; Федосеева И.И. – сбор и анализ данных литературы.

Подана: 24.05.2023

Принята: 15.06.2023

Контакты: rcpl@rceth.by

Резюме

Применение хинолоновых и фторхинолоновых противомикробных лекарственных препаратов, выпускаемых в пероральной, инъекционной и ингаляционной лекарственных формах, сопряжено с повышенным риском развития серьезных, инвалидизирующих и потенциально необратимых нежелательных реакций, в основном затрагивающих нервную и костно-мышечную системы. С целью дополнительной минимизации рисков неблагоприятного воздействия при использовании фторхинолонов держателям регистрационных удостоверений следует подготовить «Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения» с целью применения фторхинолонов по одобренным показаниям только после тщательной оценки соотношения польза/риск для отдельных категорий пациентов.

Ключевые слова: фторхинолоны, показания к применению, фармаконадзор

Kuchko A., Yefremova I., Fedaseyeva I.

Center For Examinations and Tests in Health Service, Minsk, Belarus

Safety of Quinolones and Fluoroquinolones

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kuchko A. – collection, analysis, generalization and systematization of data; Efremova I. – plan for writing an article, editing an article, analysis and systematization of data; Fedoseeva I. – collection and analysis of literature data.

Submitted: 24.05.2023

Accepted: 15.06.2023

Contacts: rcpl@rceth.by

Abstract

The use of fluoroquinolone antibiotics given by mouth, injection or inhalation, is associated with increased risk of serious, disabling, long-lasting and potentially irreversible adverse reaction, mainly affecting musculoskeletal, nervous body systems. To further minimization the risk of adverse reactions to fluoroquinolones, marketing authorization holders are required to prepare of Direct Healthcare Professional Communication, in order to use

fluoroquinolone for their approved indications and only after a careful assessment of the benefits and risks in individual patients.

Keywords: quinolones and fluoroquinolones, indications, pharmacovigilance

Хинолоны – группа антибактериальных препаратов, также включающая фторхинолоны. Хинолоны являются синтетическими бактерицидными препаратами. Механизм действия хинолонов заключается в ингибировании бактериальных ДНК-гиразы, топоизомераз II и IV – важных ферментов, контролирующих репликацию, транскрипцию и репарацию ДНК микробной клетки [1, 2]. Фторхинолоны проявляют зависимость от концентрации бактерицидную активность.

Хинолоны подразделяют на 4 поколения:

- 1-е поколение (нефторированные хинолоны) – налидиксовая, оксолиновая, пипемидовая кислоты;
- 2-е поколение (грамотрицательные фторхинолоны) – норфлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, цiproфлоксацин, ломefлоксацин;
- 3-е поколение (респираторные фторхинолоны) – левофлоксацин;
- 4-е поколение (респираторно-антианаэробные фторхинолоны) – моксифлоксацин, гемифлоксацин, делафлоксацин.

Фторхинолоны и хинолоны характеризуются широким спектром действия в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий и проявляют активность против *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Chlamydophila* spp., *Legionella* spp., *Enterobacterales* (ранее *Enterobacteriaceae*), *Pseudomonas aeruginosa* (особенно цiproфлоксацин), *Mycobacterium tuberculosis*, некоторых атипичных микобактерий, некоторых метициллин-восприимчивых стафилококков. Внутрибольничные метициллин-резистентные стафилококки (MR3C) обычно являются резистентными. У более старых препаратов фторхинолонов обнаруживается низкая активность в отношении стрептококков и анаэробов. Более новые фторхинолоны обладают высокой активностью против стрептококков (включая *Streptococcus pneumoniae* с пониженной чувствительностью к пенициллину) и некоторых анаэробов. Моксифлоксацин, в частности, активен в отношении большинства клинически значимых облигатных анаэробов. Новый фторхинолон делафлоксацин является фторхинолоном наиболее широкого спектра действия с активностью против грамотрицательных бактерий, включая *Pseudomonas aeruginosa*, грамположительных бактерий, включая MR3C, а также патогенных микроорганизмов, поражающих дыхательные пути, анаэробов.

Поскольку использование фторхинолонов значительно увеличилось, происходит развитие резистентности к фторхинолонам предыдущих поколений, особенно среди *Enterobacterales*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* и представителей рода *Neisseria*. Тем не менее фторхинолоны имеют большую ценность при определенных инфекциях, в том числе при ряде опасных для жизни инфекционных заболеваний, когда альтернативные антибактериальные лекарственные средства недостаточно эффективны.

Вместе с тем для каждого лекарственного препарата в течение всего его «жизненного цикла» осуществляется пересмотр профиля безопасности. После начала широкого применения в медицинской практике некоторые новые фторхинолоны



были изъяты из обращения с рынков США и Европы из-за их токсичности при систематическом приеме: тровафлоксацин (гепатотоксичность), гатифлоксацин (гипогликемия и гипергликемия, доступен в США только в качестве офтальмологического препарата), грепафлоксацин (кардиотоксичность), темафлоксацин (острая почечная недостаточность, гепатотоксичность, гемолитическая анемия, коагулопатия и гипогликемия), ломефлоксацин, спарфлоксацин и эноксацин (фототоксичность, судороги, кардиотоксичность и т. д.) [2].

Опасения по поводу стойкости и тяжести нежелательных реакций со стороны препаратов группы фторхинолонов, в основном затрагивающих нервную и костно-мышечную системы, привели к инициации Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) процедуры, направленной на оценку нежелательных реакций и соотношения пользы и риска фторхинолонов для системного и ингаляционного применения. В ноябре 2018 года по результатам оценки ЕМА пришло к выводу о необходимости вынесения рекомендации о необоснованности назначения фторхинолонов при инфекциях легкой степени или с предполагаемым самокупирующимся течением, для профилактики инфекций, а также рекомендации ограничивать назначение в случаях легких инфекций, когда доступны другие варианты лечения. Дополнительно было рекомендовано ограничить назначение фторхинолонов в группах риска.

В обсервационном исследовании, инициированном и спонсируемом ЕМА, была поставлена задача изучить результат влияния регуляторных мер ЕМА, которые реализовывались в 2018–2019 гг., на уровень назначения фторхинолонов. В исследовании оценивались данные электронных медицинских карт, полученных от учреждений первичной медицинской помощи в шести европейских странах (Бельгия, Франция, Германия, Нидерланды, Испания и Великобритания) в период с 2016 по 2021 год. По результатам исследования было выявлено, что, хотя использование фторхинолоновых противоинфекционных лекарственных препаратов сократилось, данные лекарственные препараты продолжали назначать по неутвержденным показаниям, то есть меры, принятые для ограничения использования данных препаратов, были недостаточными.

После обзора и анализа данных об очень редких, но серьезных нежелательных реакциях в 2019 году были введены ограничения в применении данной группы лекарственных препаратов. В обзор были включены следующие фторхинолоны и хинолоны: cinoxacin, ciprofloxacin, flumequine, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, nalidixic acid, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, pipemidic acid, prulifloxacin и rufloxacin. Обзор касался лекарственных препаратов только для системного применения, выпускаемых в пероральной, инъекционной и ингаляционной лекарственных формах.

Итогом работы Комитета по оценке рисков Европейского медицинского агентства (PRAC ЕМА) 10–12 мая 2023 года стало размещение информации, предназначенной повторно дополнительно информировать специалистов системы здравоохранения (ССЗ) и держателей регистрационных удостоверений (ДРУ) об ограничении применения хинолоновых и фторхинолоновых противоинфекционных лекарственных препаратов, выпускаемых в пероральной, инъекционной и ингаляционной лекарственных формах, в связи с риском развития серьезных, инвалидизирующих и потенциально необратимых нежелательных реакций [3–6].

Фторхинолоны не следует применять:

- для лечения инфекций, которые не являются тяжелыми и могут пройти без антибактериальной терапии, таких как инфекционные заболевания горла – фарингит, тонзиллит, тонзиллофарингит;
- для лечения небактериальных инфекций, например, небактериального (хронического) простатита;
- для предупреждения диареи путешественника или рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей (инфекции, которые не распространяются за пределы мочевого пузыря);
- для лечения легких и средней степени тяжести бактериальных инфекций, за исключением случаев, когда другие антибактериальные лекарственные препараты, рекомендованные для лечения этих инфекций, не могут быть использованы.

Очень важно избегать применения фторхинолонов и хинолонов у пациентов, в анамнезе которых имеются серьезные нежелательные реакции при приеме вышеуказанных лекарственных препаратов.

С особой осторожностью следует применять у пожилых людей, пациентов с заболеваниями почек; пациентов после трансплантации органов, так как у данных пациентов имеется повышенный риск повреждения сухожилий. У пациентов, получающих терапию системными кортикостероидами, также имеется повышенный риск развития серьезных нежелательных реакций при применении фторхинолонов, в связи с чем необходимо избегать совместного применения данных препаратов.

Держателям регистрационных удостоверений лекарственных препаратов на основе хинолонов и фторхинолонов было рекомендовано разработать, согласовать и распространить «Непосредственное обращение к специалистам системы здравоохранения» (НОССЗ), в котором необходимо акцентировать внимание специалистов на назначении фторхинолонов по одобренным показаниям, только после тщательной оценки соотношения польза/риск для отдельных пациентов.

Информация для специалистов системы здравоохранения ЕМА содержит следующие положения:

- результаты обсервационного исследования, спонсируемого ЕМА (EUPAS37856), предполагают, что фторхинолоны продолжают назначать по неодобренным показаниям;
- ЕМА также отмечает, что исследование имело ограничения, и поэтому следует проявлять осторожность при интерпретации полученных данных;
- специалистам системы здравоохранения напоминают о значительном ограничении (ЕМА, 2018 г.) применения хинолоновых и фторхинолоновых противомикробных лекарственных препаратов, выпускаемых в пероральной, инъекционной и ингаляционной лекарственных формах, в связи с риском развития длительных (до нескольких месяцев или лет), серьезных, инвалидизирующих, потенциально необратимых нежелательных реакций, затрагивающих различные системы организма человека, иногда несколько (скелетно-мышечную, нервную, психическую системы и органы чувств);
- риск развития нежелательных реакций можно снизить, ограничивая применение фторхинолонов только одобренными показаниями и назначая их после тщательной оценки соотношения польза/риск для отдельных пациентов;



- с особой осторожностью следует применять фторхинолоны у пожилых людей, пациентов с заболеваниями почек; пациентов после трансплантации органов, так как у данных пациентов повышенный риск повреждения сухожилий. У пациентов, получающих терапию системными кортикостероидами, также имеется повышенный риск развития серьезных нежелательных реакций при применении фторхинолонов, в связи с чем необходимо избегать совместного применения данных препаратов;
- до начала применения фторхинолонов пациентов следует проинформировать о рисках, связанных с использованием данных препаратов, включая длительные, серьезные нежелательные реакции, и рекомендовать прекратить прием препарата и обратиться к врачу при появлении первых признаков и симптомов нежелательных реакций;
- следует прекратить прием фторхинолонов и рассмотреть альтернативное лечение при появлении первых признаков воспаления сухожилий или боли, а также в случае появления симптомов невропатии, таких как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимых состояний.

Рекомендуемые ЕМА изменения в Общую характеристику лекарственных препаратов (ОХЛП)

В ОХЛП всех хинолонов и фторхинолонов, помимо поправок, рекомендованных ниже, в конце раздела «Показания» должна быть включена информация: «следует учитывать официальные руководства по надлежащему применению антибактериальных лекарственных средств».

Из раздела «Показания» к применению всех хинолонов и фторхинолонов следует удалить следующие показания:

- фарингиты;
- тонзиллиты;
- ларингиты;
- острый бронхит;
- профилактика диареи путешественников – профилактика инфекционного гастроэнтерита (диареи путешественника); предотвращение диареи путешественников;
- предоперационная подготовка при лечении хронического холестеатомного отита и хронического отита, распространяющегося на кость;
- септицемия;
- селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта у пациентов с ослабленной иммунной системой;
- предотвращение обострений рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин: профилактика частой, рецидивирующей инфекции мочеполового тракта; длительная профилактика рецидивирующей инфекции мочеполового тракта; профилактика часто повторяющихся инфекций мочевыводящих путей; предотвращение системных инфекций мочевыводящих путей; профилактика системных инфекций мочевыводящих путей;
- предотвращение инфекций при проведении хирургических процедур: профилактика после оперативного вмешательства или процедур на мочеполовой

системе (профилактика после оперативного вмешательства или проведения процедур (вмешательств) на мочеполовой системе; профилактика рецидивирующей инфекции мочеполового тракта после трансуретрального оперативного вмешательства или трансректальной биопсии простаты);

- вагинальные инфекции;
- менингит;
- инфекции цереброспинальной жидкости;
- эндокардит;
- госпитальные (внутрибольничные) пневмонии;
- наружный отит.

Дополнительно из раздела «Показания» лекарственного препарата Пефлоксацин (pefloxacín) следует удалить следующие показания:

- острый и хронический простатит, включая тяжелые формы;
- острый неосложненный пиелонефрит;
- злокачественный наружный отит;
- обострение бронхолегочной инфекции при муковисцидозе.

Применение всех хинолонов и фторхинолонов по описанным ниже показаниям возможно, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данным показаниям является невозможным либо необоснованным:

- неосложненный цистит;
- острый неосложненный цистит;
- острый цистит у женщин;
- острый неосложненный цистит у женщин в период пременопаузы;
- рецидивирующий цистит у женщин;
- острая неосложненная инфекция нижнего отдела мочевыводящих путей (цистит);
- хронический бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения:
- обострение хронической обструктивной болезни легких, включая хронический бронхит;
- обострение хронического бронхита;
- хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения;
- острый бактериальный риносинусит:
 - острый синусит;
 - острый бактериальный синусит;
- острый средний отит.

Ниже представлены рекомендуемые формулировки ряда показаний для следующих действующих веществ (см. таблицу).

PRAC EMA считает, что для показаний категории 1 польза превышает риски, особенно риск развития длительных, инвалидизирующих и потенциально необратимых нежелательных реакций. Это объясняется тяжестью заболеваний, возможным развитием серьезных осложнений, включая предотвращение появления необратимых анатомических или функциональных поражений, благоприятное распределение фторхинолонов в тканях, специфичность патогена, покрываемого микробиологическим спектром фторхинолонов. На основании полученных данных PRAC EMA пришел к выводу, что эти показания следует сохранить.



Рекомендуемые формулировки показаний к применению фторхинолонов
Recommended formulations of indications for the use of fluoroquinolones

Действующее вещество	Рекомендуемые формулировки ряда показаний	Примечание
Ципрофлоксацин (ciprofloxacin)	Взрослые пациенты: – гонококковый уретрит и цервицит, вызванный чувствительными <i>Neisseria gonorrhoeae</i>; – инфекции костей и суставов; – лечение инфекций у пациентов с нейтропенией, если есть подозрение, что лихорадка вызвана бактериальной инфекцией; – неосложненный острый цистит*; – острый пиелонефрит; – осложненные инфекции мочевого тракта. Дети и подростки: – бронхолегочные инфекции, вызванные <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, у пациентов с муковисцидозом; – осложненные инфекции мочевыводящих путей и острый пиелонефрит	–
Левифлоксацин (levofloxacin)	– острый пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей; – хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, включая бронхит*; – осложненные инфекции кожи и мягких тканей / осложненные инфекции кожи и кожных структур*	Рекомендации по показаниям категории 1**
Моксифлоксацин (moxifloxacin)	– хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, включая бронхит*	Рекомендации по показаниям категории 1*
Офлоксацин (ofloxacin)	– острый пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей; – бактериальный простатит, эпидидимоорхит; – воспалительные заболевания органов малого таза в сочетании с другими антибактериальными препаратами; – уросепсис (применимо только для внутривенного введения); – неосложненный цистит*; – уретрит*; – инфекции костей и суставов*; – осложненные инфекции кожи и мягких тканей*; – острый бактериальный синусит*; – хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, включая бронхит*; – внебольничная пневмония*; – профилактика бактериальных инфекций у пациентов с нейтропенией; – в комплексной терапии лечения туберкулеза; – обострение хронического синусита*; – хронический средний гнойный отит; – инфекции желудочно-кишечного тракта (например, диарея путешественника)*; – осложненные интраабдоминальные инфекции; – легочная форма сибирской язвы: постконтактная профилактика и лечение; – лечение бактериальных инфекций у пациентов с нейтропенией; – хронический бактериальный синусит; – туберкулез легких, вызванный резистентными микобактериями, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом; – острый средний отит*	–

Окончание таблицы

Действующее вещество	Рекомендуемые формулировки ряда показаний	Примечание
Норфлоксацин (norfloxacin)	– острая инфекция мочевыводящих путей у мужчин; – неосложненный острый пиелонефрит; – осложненный острый цистит; – бактериальный простатит; – эпидидимоорхит, включая случаи, вызванные чувствительными <i>Neisseria gonorrhoeae</i>; – гонококковый уретрит и цервицит, вызванный чувствительными <i>Neisseria gonorrhoeae</i>; – инфекции желудочно-кишечного тракта (например, диарея путешественника); – профилактика бактериальных инфекций у пациентов с нейтропенией; – неосложненный острый цистит*; – уретрит, включая случаи, вызванные чувствительными <i>Neisseria gonorrhoeae</i>; – осложненные инфекции мочевыводящих путей, исключая осложненные формы пиелонефрита; – периперационная профилактика в инвазивной урологической хирургии	–

Примечания:

* [торговое наименование] следует применять, только когда применение других антибактериальных лекарственных препаратов по данному показанию является невозможным либо необоснованным;

** показания категории 1 для всех хинолонов и фторхинолонов: недавно выявленная проблема по безопасности (длительные, инвалидизирующие и потенциально необратимые нежелательные реакции) оказывает ограниченное влияние на соотношение польза/риск и не требует изменения раздела показаний. Соотношение польза/риск остается благоприятным.

Показания к применению в ОХЛП, не требующие изменений:

- осложненные инфекции мочевыводящих путей / пиелонефрит;
- простатит, эпидидимоорхит;
- уретрит и цервицит;
- инфекции полового тракта / гинекологические инфекции;
- хронические легочные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, у взрослых пациентов с муковисцидозом;
- бронхолегочные инфекции у пациентов с муковисцидозом или бронхоэктазами;
- внебольничная пневмония;
- пневмония, вызванная грамотрицательными бактериями;
- туберкулез;
- хронический синусит;
- злокачественный наружный отит;
- хронический гнойный средний отит;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей / осложненные инфекции кожи и кожных структур;
- желудочно-кишечные инфекции;
- инфекции костей и суставов;
- внутрибрюшные инфекции;
- профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitidis*;
- легочная форма сибирской язвы – постконтактная профилактика и лечение;
- инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом.



Дополнительно для всего класса хинолонов и фторхинолонов в начало раздела «Предостережения и особые указания» было рекомендовано включить следующую информацию по безопасности: следует избегать применения [международное непатентованное наименование] у пациентов, в анамнезе которых развитие серьезных нежелательных реакций, связанных с приемом хинолон- или фторхинолон-содержащих лекарственных препаратов (см. раздел 4.8 ОХЛП). Лечение таких пациентов [международное непатентованное наименование] следует начинать только при отсутствии альтернативных вариантов лечения и после тщательной оценки соотношения пользы/риска (см. раздел 4.3 ОХЛП).

Следующие предостережения было рекомендовано дополнительно включить в раздел «Предостережения и особые указания» ОХЛП.

Длительные, инвалидизирующие, потенциально необратимые серьезные нежелательные реакции. Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающихся месяцы или годы), инвалидизирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций с воздействием на различные системы организма человека, иногда несколько (костно-мышечную, нервную и психическую системы, органы чувств), у пациентов, получавших хинолоны или фторхинолоны, независимо от их возраста и предшествующих факторов риска. При появлении первых признаков и симптомов любой серьезной нежелательной реакции следует немедленно прекратить прием [международное непатентованное наименование] и обратиться к врачу.

Тендинит и разрыв сухожилия. Тендинит и разрыв сухожилия (особенно ахиллова сухожилия), иногда двусторонний, могут возникать уже в течение 48 часов после начала лечения хинолонами и фторхинолонами, а также в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. Риск развития тендинита и разрыва сухожилия повышается у пожилых пациентов, у пациентов с почечной недостаточностью, трансплантацией паренхиматозных органов, получающих одновременно терапию кортикостероидами. Следует избегать одновременного применения кортикостероидов и фторхинолонов. При появлении первых признаков тендинита (например, болезненный отек, воспаление) следует прекратить прием [международное непатентованное наименование] и рассмотреть альтернативное лечение. Пораженную конечность(и) следует надлежащим образом пролечить (например, иммобилизация конечности). Не следует использовать кортикостероиды при появлении признаков тендинопатии.

Следует отметить, что для левофлоксацин-содержащих лекарственных препаратов для системного применения перечень факторов риска в первом вышеупомянутом предложении должен дополнительно включать «в случае приема левофлоксацина в суточной дозе 1000 мг».

Периферическая невропатия. Сообщалось о случаях сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, приведшей к парестезии, гипестезии (пониженной чувствительности), дизестезии или слабости у пациентов, принимающих хинолоны и фторхинолоны. Пациентам, которые применяют [международное непатентованное наименование], следует рекомендовать перед продолжением лечения информировать своего врача, если развились симптомы невропатии, такие как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость, чтобы предотвратить развитие потенциально необратимых состояний.

Следующую информацию о нежелательных реакциях было рекомендовано включить в раздел «Нежелательные реакции» (отмеченные звездочкой):

- заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани*;
- заболевания нервной системы*;
- общие расстройства и нарушения в месте введения*;
- психические нарушения*;
- нарушения со стороны органа зрения*;
- нарушения со стороны органа слуха и равновесия*.

* Были получены сообщения о развитии очень редких, длительных (продолжающихся месяца или годы), инвалидирующих, потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций с воздействием на различные системы организма человека, иногда несколько, и органы чувств (включая нежелательные реакции, такие как тендинит, разрыв сухожилия, артралгии, боли в конечностях, нарушение походки, невропатии, ассоциированные с парестезией, депрессия, слабость, нарушение памяти, сна, слуха, зрения, вкуса и обоняния), взаимосвязанные с применением хинолонов и фторхинолонов, в некоторых случаях независимо от наличия предшествующих факторов риска.

ДРУ хинолоновых и фторхинолоновых противоинфекционных лекарственных препаратов в рамках выполнения деятельности по фармаконадзору на территории Республики Беларусь, а также специалистам системы здравоохранения следует принять во внимание новую информацию по безопасному применению данной группы лекарственных препаратов с целью обеспечения положительного соотношения польза/риск у пациентов с высоким риском развития нежелательных реакций. В настоящее время ДРУ ведется работа по актуализации ОХЛП и листовок-вкладышей с внесением изменений по безопасности, а также разработка «Непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения». Данную информацию следует также учитывать при обучении и повышении квалификации специалистов системы здравоохранения, а также при разработке и актуализации клинических протоколов диагностики и лечения заболеваний.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно статье 19 Закона Республики Беларусь «Об обращении лекарственных средств» (в ред. от 13.05.2020 № 13-3) медицинское применение лекарственных препаратов, зарегистрированных в Республике Беларусь, осуществляется по показаниям, предусмотренным инструкциями по медицинскому применению (листами-вкладышами) и общими характеристиками лекарственных препаратов, а также в соответствии с клиническими протоколами или методами оказания медицинской помощи, утвержденными Министерством здравоохранения. Соблюдение вышеуказанной нормы законодательства лежит в основе безопасного применения лекарственных препаратов.

В настоящее время в связи с рекомендациями Европейского агентства по лекарственным средствам в Республике Беларусь идет активная работа по внесению изменений в ОХЛП и инструкции по медицинскому применению (листки-вкладыши) хинолоновых и фторхинолоновых противоинфекционных лекарственных препаратов, выпускаемых в пероральной, инъекционной и ингаляционной лекарственных формах. Следует избегать использования вышеуказанных препаратов по неодобренным



Министерством здравоохранения Республики Беларусь показаниям в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Дополнительными мерами минимизации риска развития серьезных, инвалидизирующих и потенциально необратимых нежелательных реакций является распространение держателями регистрационных удостоверений «Непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения», содержащего сведения об ограничении показаний к применению фторхинолонов и их назначения по одобренным показаниям, только после тщательной оценки соотношения польза/риск для отдельных категорий пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Novikov V. *Pharmacology of quinolones and fluoroquinolones. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy*. 2008. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakologiya-hinolonov-i-ftorhinolonov/viewer> (accessed 31.05.2023).
2. Brian J. Werth. *Fluoroquinolones. Guide MSD*. 2022. Available at: <https://www.msmanuals.com/ru/профессиональный/инфекционные-болезни/бактерии-и-антибактериальные-препараты/фторхинолоны> (accessed 24.05.2023).
3. Ly N.F. Impact of European Union Label Changes for Fluoroquinolone Containing Medicinal Products for Systemic and Inhalation Use (EUPAS37856). *Drug Saf*. 2023. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-023-01286-4> (accessed 24.05.2023).
4. *Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10–12 May 2023 News* 12/05/2023/. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-12-may-2023> (accessed 24.05.2023).
5. *Fluoroquinolone antibiotics: reminder of measures to reduce the risk of long-lasting, disabling and potentially irreversible side effects News* 12/05/2023/. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-antibiotics-reminder-measures-reduce-risk-long-lasting-disabling-potentially> (accessed 24.05.2023).
6. *Annex III Quinolones and Fluoroquinolones Art 31 referral Amendments to relevant sections of the summary of product characteristics and the package leaflets*. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-annex-iii_en.pdf (accessed 24.05.2023).