

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicosciences.com



Psychiatric symptoms associated with fluoroquinolone therapy: a review of recent literature and clinical cases

Morta Juciūtė¹, Agnė Pašilytė¹, Algirdas Musneckis^{1,2}

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

²*The Hospital of Lithuanian University of Health Science, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Background. The psychiatric side effects of antibiotics, particularly fluoroquinolones, such as anxiety, psychosis, and depression, are becoming an increasingly relevant concern due to their widespread use. Older adults and individuals with a history of psychiatric disorders are at the highest risk. To ensure safe treatment, healthcare professionals must be well-informed and closely monitor patients during antibiotic therapy.

Aim: to review the latest literature and clinical cases on psychiatric symptoms most associated with fluoroquinolones.

Material and Methods. A literature review was conducted using PubMed, Google Scholar, and Cochrane databases. Inclusion criteria: publications in English from the past 10 years. A total of 52 relevant studies were included.

Results. The studies highlighted a connection between fluoroquinolones and psychiatric symptoms, especially anxiety, psychosis, and cognitive disturbances. Psychiatric side effects were observed in 2-11% of patients, with higher risks in older adults and those with pre-existing psychiatric conditions. Proposed mechanisms include GABA receptor modulation, mitochondrial toxicity, and gut microbiome changes. Symptoms typically resolve after discontinuing the drug, though some cases require antipsychotics or hemodialysis.

Conclusions. Fluoroquinolones may cause psychotic symptoms, particularly in older patients or those with CNS disorders. Further research is needed to clarify the mechanisms and identify biomarkers for sensitive individuals. Until then, caution is advised when prescribing fluoroquinolones to vulnerable populations.

Keywords: fluoroquinolones, anxiety, psychosis, depression, hallucinations, side effects, prevalence, mechanisms.

Psichiatriniai simptomai, susiję su fluorochinolonų terapija, literatūros ir klinikinių atvejų apžvalga

Morta Juciūtė¹, Agnė Pašilytė¹, Algirdas Musneckis^{1,2}

¹Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos Fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos Sveikatos Mokslų Universiteto Kauno ligoninė, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Antibiotikų, ypač fluorochinolonų, sukelti psichiatriniai šalutiniai poveikiai, tokie kaip nerimas, psichozė ir depresija, tampa vis aktualesne problema dėl jų plataus vartojimo. Didžiausia rizika kyla vyresnio amžiaus pacientams anamnezėje turintiems psichikos sutrikimų. Siekiant užtikrinti saugų gydymą, būtina didinti sveikatos priežiūros specialistų informuotumą ir atidžiai stebėti pacientų būklę terapijos metu.

Tikslas. Peržiūrėti naujausią literatūrą ir klinikinius atvejus, susijusius su psichiatrijos simptomais, dažniausiai susijusiais su fluorochinolonais.

Medžiaga ir metodai. Literatūros peržiūra atlikta naudojant PubMed, Google Scholar ir Cochrane duomenų bazes. Įtraukimo kriterijai: publikacijos anglų kalba per pastaruosius 10 metų. Iš viso į peržiūrą įtraukta 52 tinkamos studijos.

Rezultatai. Studijos parodė ryšį tarp fluorochinolonų ir psichiatrijos simptomų, ypač nerimo, psichozės ir kognityvinių sutrikimų. Psichiatrijos šalutiniai poveikiai pasireiškė 2-11% pacientų, ypač vyresnio amžiaus ir turintiems ankstesnių psichiatrijos sutrikimų. Pasiūlyti mechanizmai apima GABA receptorių moduliaciją, mitochondrinį toksiškumą ir mikrobiomo pokyčius. Simptomai dažnai išnyksta nutraukus vaisto vartojimą, tačiau kai kuriais atvejais buvo reikalingas gydymas antipsichotikais ar hemodialize.

Išvados. Fluorochinolonai gali sukelti psichozinius simptomus, ypač vyresnio amžiaus pacientams arba pacientams, turintiems su CNS susijusių sutrikimų. Reikia atlikti daugiau tyrimų giliau iširti patologinius mechanizmus bei nustatyti biomarkerius jautriems pacientams. Kol kas rekomenduojama atsargiai skirti fluorochinolonus pažeidžiamoms grupėms.

Raktažodžiai: fluorochinolonai, nerimas, psichozė, depresija, haliucinacijos, šalutiniai poveikiai, paplitimas, mechanizmai.

1. Įvadas

Antibiotikai yra viena plačiausiai vartojamų vaistų grupių pasaulyje ir turi didelę terapinę vertę, tačiau beveik visos antibiotikų grupės gali sukelti psichiatrinius pašalinius poveikius[1]. Įvairios būklės, kilusios dėl šių preparatų vartojimo, gali paveikti tiek ligos diagnozavimą, tiek gydymą. Dažniausiai pasitaikantys psichiatriniai šalutiniai poveikiai centrinei nervų sistemai yra šie: nerimas, galvos skausmas, psichozė, traukuliai, haliucinacijos, depresija, savižudiškas elgesys [2-4]. Tokios būklės kaip galvos svaigimas, drebulys ar haliucinacijos pasireiškia 9–11% pacientų, vartojančių antibiotikus[5,6]. Išvardinti požymiai gali pasireikšti antibiotikams perėjus kraujo- smegenų barjerą ir pažeidžiant neuronų funkciją, arba veikiant į mikrobiomą ir sukeldami disbiozę[7]. Vis daugėjantys įrodymai rodo, kad imuninė aktyvacija ir nedidelio laipsnio uždegimas gali būti laikomi rizikos veiksniais nuotaikos epizodų vystymuisi ir progresavimui[8].

Fluorochinolonai mokslinėje literatūroje minimi dažniausiai galintys sukelti pašalinius simptomus tokius kaip nerimas, susijaudinimas, psichozė dėl savo neurotoksiškumo [3,9]. Stipriai pažeidžiama žmonių grupė yra sergantieji psichikos ligomis [10], vartojantys antipsichotinius vaistus bei vyresnio amžiaus pacientai[11]. Tačiau yra nustatytų atvejų, kai psichiatriniai šalutiniai poveikiai atsiranda ir jaunesniems pacientams, neturintiems anamnezėje jokių kitų susirgimų[12]. Svarbu suprasti, kad šie simptomai yra įvairių veiksnių sąveikos rezultatas, kuris susijęs su antibiotikų vartojimu. Todėl būtina atidžiai įvertinti galimus antibakterinės terapijos šalutinius poveikius ir siekti išvengti neteisingo ar atidėto reikalingo gydymo. Šiame straipsnyje apžvelgsime

fluorochinolonų pašalinius poveikius, atsiradimo mechanizmus bei klinikinius atvejus.

2. Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimo metodas – literatūros apžvalga. Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojant duomenų bazes: PubMed, Google Scholar, Cochrane. Paieška atlikta pagal šiuos raktažodžius ir jų derinius anglų kalba: fluorochinolone (angl. fluoroquinolones), nerimas (angl. anxiety), psichozė (angl. psychosis), depresija (angl. depression), haliucinacijos (angl. hallucinations), šalutiniai poveikiai (angl. side effects), paplitimas (angl. prevalence), mechanizmai (angl. mechanisms). Publikacijų atrankos kriterijai: moksliniai straipsniai anglų kalba, atitinkantys tyrimo temą ir paskelbti per pastaruosius 10 metų. Iš viso atrinkti 52 straipsniai.

3. Rezultatai ir jų aptarimas

3.1 Fluorochinolonai ir jų nepageidaujami poveikiai

Fluorochinolonai yra plataus spektro antibiotikų klasė, plačiai naudojama klinikinėje praktikoje [13]. Jie išsiskiria dideliu biologiniu prieinamumu per burną ir dideliu pasiskirstymo tūriu, o tai prisideda prie stipraus antimikrobino veiksmingumo prieš gramteigiamas ir gramneigiamas bakterijas[14]. Fluorochinolonai daugiausia yra naudojami bakterinėms infekcijoms gydyti, įskaitant, bet neapsiribojant, šlapimo takų infekcijas, pneumoniją, sinusitą, tuberkuliozę ir lytiniu keliu plintančias infekcijas[15]. Fluorochinolonų antimikrobinis poveikis yra susijęs su bakterijų DNR girazės ir topoizomerazės IV, DNR replikacijai būtinų fermentų, slopinimu[16]. Fluorochinolonai patenka į ląsteles per porinus, slopina DNR

replikaciją bakterijų ląstelėse ir tokių būdu sutrikdo bakterijų augimą ir infekcijos plitimą[17]. Antras dažniausiai pasitaikantis nepageidaujamas poveikis po virškinamojo trakto sutrikimų, susijęs su gydymu fluorochinolonais, yra poveikis centrinei nervų sistemai (CNS)[18]. Šie antibiotikai yra treti pagal naudojimo dažnumą, todėl dėl plataus fluorochinolonų vartojimo padaugėjo pranešimų apie nepageidaujamas reakcijas į vaistus[19,20]. Dažniausiai literatūroje minimi levofloksacinai, ir ciprofloksacinai [3,21]. Zafiropoulos N. statistinės literatūros apžvalgos duomenimis, neuropsichiatrinė nepageidaujama reakcija dažniau pacientams, gydomiems fluorochinolonais, gali svyruoti nuo 1 iki 4,4 %, apimančių įvairių pasireiškimų spektrą nuo lengvų simptomų, tokių kaip sumišimas, nerimastingumas ir nemiga, iki sunkių būklių, įskaitant encefalopatiją [22,23]. Svarbu atkreipti dėmesį, kad pati bakterinė infekcija gali būti psichikos būklę veikiančių rizikos veiksniu, o infekcijos ir antibiotiko sąveika gali reikšmingai padidinti psichoneurologinių reakcijų riziką [24,25]. Literatūros duomenimis, vartojant fluorochinolonus, psichiatrinė simptomų atsiradimo pradžia svyruoja nuo 10 minučių [26] iki 3 savaičių [3,27]. Be to, 67,74 % psichikos šalutinių reiškinių išnyko per tris dienas po vaisto vartojimo nutraukimo, nors kai kuriais atvejais buvo taikomas papildomas gydymas kitais vaistais [20]. Didžiausi rizikos veiksniai psichozėi ar kludiesiems išsivystyti buvo aprašyti senyvas amžius ir kartu vartojami anti-psichoziniai vaistai[28].

3.2 Mechanizmai

Nors fluorochinolonų vartojimas yra paplitęs dėl plataus antibakterinio aktyvumo spektro, didelio

biologinio prieinamumo ir veiksmingumo, jie gali sukelti psichiatrinis šalutinius poveikius dėl kelių literatūroje aprašomų mechanizmų, nors ir vieningos nuomonės nėra.

Visų pirma, fluorochinolonai geba peržengti kraujo-smegenų barjerą, pasiekti centrinę nervų sistemą ir sąveikauti su gaba amino sviesto rūgšties (GABA) receptoriais [29] kurie yra atsakingi už smegenų slopinimo procesus ir turi svarbų vaidmenį psichikos reguliavime [21]. Blokuodami GABA receptorių, fluorochinolonai gali sukelti tokius psichiatrinis šalutinius poveikius kaip nerimas, haliucinacijos ar net psichozės epizodus, nes sumažėja slopinamosios smegenų funkcijos, o tai gali paskatinti nervų sistemos hiperaktyvumą [30,31]. Haliucinacijos ir delirai, taip pat psichozės epizodai, priskiriami prie sunkesnių šalutinių reakcijų ir yra gana dažni pacientams, vartojantiems tokius fluorochinolonų atstovus kaip ciprofloksaciną ar levofloksaciną [3,32].

Kitas galimas mechanizmas yra oksidacinio streso padidėjimas ir mitochondrijų funkcijos sutrikimai, kuriuos sukelia fluorochinolonų poveikis neuronams[33]. Oksidacinis stresas smegenyse atsiranda dėl padidėjusios laisvųjų radikalų gamybos ir nepakankamos antioksidacinės apsaugos[34], o fluorochinolonai dalyvauja šiame procese, skatindami mitochondrijų pažeidimą neuronų ląstelėse [31,35,36]. Dėl šio pažeidimo gali atsirasti psichiatriniais simptomai, tokie kaip nerimas, depresija ir pažintinių funkcijų sutrikimai[3,37] Be to, oksidacinis stresas, kartu su uždegiminiais procesais smegenyse, gali skatinti neurodegeneraciją [38], kuris siejamas su ilgalaikiais psichikos sveikatos sutrikimais ir neurodegeneracija [39]. Viename tyrime nurodoma, kad ciprofloksacinai gali tiesiogiai pažeisti

mitochondrijas, todėl sustiprėja oksidacinis stresas, ir kartu CNS pažeidimai, kurie prisideda prie neuropsichiatrinų simptomų atsiradimo [32].

Be to, kai kurie tyrimai atskleidžia, kad fluorochinolonai gali paveikti ir kitus neurotransmiterius, įskaitant serotonino ir dopamino sistemas, kurios svarbios nuotaikos ir emocijų reguliavimui [6,40]. Yra duomenų, kad fluorochinolonai daro poveikį serotonino ir glutamato sistemoms smegenyse, mažindami serotonino lygį ir didindami glutamato koncentraciją, o tai gali dar labiau prisidėti prie tokių psichinių būklių kaip depresija ir nerimas [3,41].

Taigi, fluorochinolonų sukeliama psichiatriniai šalutiniai poveikiai dažnai kyla dėl kompleksinio poveikio CNS sistemai, apimančio tiek tiesioginę GABA receptorių blokadą, tiek ir ląstelinio oksidacinio streso sukėlimą bei neurotransmiterių disbalansą.

3.3 Klinikinių atvejų apžvalga

Nors fluorochinolonai yra veiksmingi gydant įvairias infekcines ligas, vis daugiau tyrimų atkreipia dėmesį į retai pasitaikančius psichiatrinius šalutinius poveikius, kurie yra rimti ir gana dažnai lieka netinkamai įvertinti. Literatūroje sistemizuojant daugybę atvejų ataskaitų ir retrospektyvinių tyrimų, atrasta, jog naudojant fluorochinolonus gali dažniau pasitaikyti ne tik nerimas ir depresija[3], bet ir psichozės[21,42], haliucinacijos ir net savižudiškas elgesys[2,43]. Pasaulio sveikatos organizacijos nepageidaujamų reakcijų duomenų bazės analizė rodo, kad iš 1 627 savižudiško elgesio atvejų 608 (37,4 %) įvyko po gydymo su fluorochinolonais[43].

Iš visų analizuotų atvejų daugiausia pastebėti šie psichiatriniai poveikiai - delyras, psichozė, haliucinacijos, sujaudinimas. Fluorochinolonai, tokie kaip ciprofloksacinas ir levofloksacinas taip pat gali sukelti ir galvos skausmą, tremorą, sumišimą[12], psichozę[23,44], traukulius [45]. Daugeliui pacientų simptomai pasireiškė per kelias dienas nuo gydymo fluorochinolonais pradžios ir išnykdavo nutraukus vaisto vartojimą.

Remiantis literatūra, žmonėms, kuriems pasireiškė minėti klinikiniai simptomai, ligos istorijoje turėjo tokius rizikos veiksnius kaip epilepsiją ar traukulius[46], cerebrinę traumą[47], centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimą[44], taip pat inkstų ar kepenų nepakankamumą[48], elektrolitų disbalansą ar tam tikrų vaistų kryžminę sąveiką. Gydymas ciprofloksacinu pacientams, kuriems nustatyta tirotoksikozė, taip pat padidino psichiatrinų simptomų atsiradimo riziką[45]. Atsiradus neurotoksiškumo simptomams, reikia nutraukti vaisto skyrimą, siūloma pradėti hemodializę, ypač pacientams su inkstų nepakankamumu, kartais gali būti pridedami antipsichoziniai vaistai[3,21,49].

4. Klinikinių atvejų aprašymas

Nors ciprofloksacinas ir levofloksacinas santykinai retai sukelia neuropsichiatrinius šalutinius poveikius, tačiau yra aprašyti keli klinikiniai atvejai, nurodantys pacientams atsiradusį delyrą, pakitusią psichinę būklę.

4.1. Pirmasis atvejis

21 metų pacientei, gydytai ciprofloksacinu dėl šlapimo takų infekcijos, išsivystė delyras, pasireiškęs nerimu, sujaudinimu ir agresija. Tyrimuose nustatytas tik padidėjęs ALT kiekis.

Psichiatrinė apžiūra neatskleidė ankstesnių sutrikimų, o naudojant "Confusion Assessment Method" (CAM) diagnozuoti dėmesio ir sąmonės sutrikimai. Atmetus kitas priežastis, diagnozuotas ciprofloksacino sukeltas deliras. Nutraukus antibiotikus ir paskyrus haloperidolį, simptomai per savaitę palaipsniui išnyko, o ALT lygis normalizavosi[12].

4.2. Antrasis atvejis

56 metų moteris, neturinti jokios psichiatrinės anamnezės, po ciprofloksacino vartojimo dėl osteomielito patyrė ilgą deliro epizodą. Svarbu pabrėžti, jog pacientė turėjo diagnozuotą lėtinę inkstų ligą. Nutraukus gydymą simptomai išnyko per 24 valandas[48].

4.3. Trečiasis atvejis

45 metų moteris, po laparoskopinės cholecistektomijos, vartojusi levofloksaciną, patyrė staigius pašalinius psichiatrinius poveikius. Tą pačią naktį po operacijos ji nemiegojo ir buvo labai sujaudinta. Po trijų dienų nemigos, tapo dirgli, įsivaizdavo esanti "dievų avataras", ir turinti ypatingų galių, pradėjo rėkti. Psichiatrinės anamnezės anksčiau neturėjusi, buvo nustatyta levofloksacino sukelta psichoze. Po 2 mg risperidono ir 2 mg lorazepamo gydymo, simptomai išnyko per 24 valandas[37].

4.4. Rizikos veiksnių analizė

Duomenys rodo, kad psichiatriniai fluorochinolonų sukelti šalutiniai poveikiai pasireiškia vyresniems pacientams, ypač sergantiems CNS ligomis(50), turintiems gretutinių ligų(3,51). Wierzbiński P. ir kt. autorių sisteminės apžvalgos duomenimis, inkstų nepakankamumas, diabetas, neurologinės ligos, aterosklerozė, acidozė, hipoksija ir

hiponatremija yra būklės, kurios padidina pašalinių psichiatrinių būklių riziką(17). Hartinger JM. 2023 metų tyrime rašoma, kad iš 139 pacientų, bendras psichiatrinių šalutinių reiškinių dažnis vartojant ciprofloksaciną visai grupei sudarė 3,6 proc., o šis dažnis didėjo kartu su pacientų amžiumi: 70-79 metų pacientams - 4,5 proc., o vyresniems nei 80 metų - 13,6 proc. Vis dėlto, šiame tyrime nustatyta, kad pašalinių poveikių rizika nebuvo susijusi su inkstų funkcija. Taip pat nenustatytas ryšys tarp dozių ir vaisto koncentracijos kraujyje[52]. Tai leidžia manyti, kad psichiatrinės reakcijos į ciprofloksaciną gali priklausyti nuo individualių paciento savybių, o ne nuo dozės.

Li JJ ir kt. (2024) tyrimas, remdamasis FAERS duomenų baze ir retrospektyvi klinikinių atvejų analize, parodė, kad fluorochinolonų sukeltų psichiatrinių šalutinių poveikių dažnis yra didesnis moterims (51,11 % prieš 33,44 % ir 53,23 % prieš 46,77 %). Dažniausiai šalutiniai poveikiai pasireiškė amžiaus grupėse 19–44 m. (28,08 % ir 40,32 %) ir 45–64 m. (28,17 % ir 25,81 %), prieštaraudami ankstesniems duomenims, kur nurodyta amžiaus mediana – 76 metai. Be to, nustatyta, kad simptomai išnyksta per 3 dienas nuo vaisto nutraukimo 67,74 % pacientų.[20].

Apibendrinant, nors tiek 2023, tiek 2024 metų tyrimai rodo, kad fluorochinolonai gali sukelti psichiatrinius šalutinius poveikius, skirtingos išvados apie amžiaus ir lyties įtaką gali atspindėti skirtingas metodologijas bei tyrimų imties skirtumus. Reikalingi tolimesni tyrimai, kurie apimtų platesnes pacientų grupes.

5. Išvados

Ši apžvalga rodo, kad fluorochinolonai gali būti susiję su psichiatriniais poveikiais, ypač vyresnio

amžiaus ir CNS sutrikimais sergantiems pacientams. Nors šie klinikiniai atvejai yra reti, tačiau reikalingi tolimesni tyrimai, įskaitant genomines ir proteomines analizes, siekiant geriau suprasti mechanizmus, lemiančius šiuos šalutinius poveikius ir nustatyti biologinius žymenis, kurie padėtų atpažinti jautresius pacientus. Kol šie žymenis nėra atrasti, gydytojams rekomenduojama atsargiai skirti fluorochinolonus vyresnio amžiaus pacientams ir tiems, kuriems yra buvę neurologinių ar psichiatrinių sutrikimų. Jei pasireiškia neurotoksiški simptomai, siūloma nedelsiant nutraukti gydymą ir prireikus skirti simptominį gydymą, pvz., antipsichotinius vaistus ar hemodializę esant inkstų nepakankamumui.

Literatūros šaltiniai:

1. Bangert MK, Hasbun R. Neurological and Psychiatric Adverse Effects of Antimicrobials. *CNS Drugs*. 2019 Aug ;33(8):727–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/31321707/>
2. Althubiani AA, Canto S, Pham H, Holger DJ, Rey J. Antibiotic-induced neuropsychiatric toxicity: epidemiology, mechanisms and management strategies - a narrative literature review. *Drugs Context*. 2024;13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39072301>
3. Wierzbiński P, Hubska J, Henzler M, Kucharski B, Bieś R, Krzystanek M. Depressive and Other Adverse CNS Effects of Fluoroquinolones. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Aug 1;16(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37631020/>
4. Wang JY, Li X, Chen JY, Tong B. Epileptic Seizure after Use of Moxifloxacin in Man with *Legionella longbeachae* Pneumonia. *Emerg Infect Dis*. 2020 Nov 1;26(11):2725. Available from: [/pmc/articles/PMC7588506/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504575/)
5. Rezaei NJ, Bazzazi AM, Alavi SAN. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study. *Neurol India*. 2018 Nov 1;66(6):1732–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504575/>
6. Article R. Neuropsychiatric adverse effects of antibacterial agents. 2021;
7. Hao WZ, Li XJ, Zhang PW, Chen JX. A review of antibiotics, depression, and the gut microbiome. *Psychiatry Res*. 2020 Feb 1;284. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/31791704/>
8. Janowska M, Rog J, Karakula-Juchnowicz H. Disruptions within gut microbiota composition induced by improper antibiotics therapy as a probable trigger factor for development of depression - Case Reports. *Ann Agric Environ Med*. 2021;28(4):713–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/34969234/>
9. Abusafiyah N, Soulen MC. Driving Patients Crazy: Acute Neuropsychiatric Toxicities of Commonly Prescribed Antibiotics in IR. *J Vasc Interv Radiol*. 2023 Oct 1;34(10):1722–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37321545/>
10. Dubey A, Purohit D, Patel S. Management implications for neurotoxic effects associated with antibiotic use.; Available from: www.neuroquantology.com
11. Leipold A, Grupa T, Swanoski M. Adverse Events in Older Adults Taking Fluoroquinolones. *Sr Care Pharm*. 2021 Oct 7;35(8):355–9.
12. Yousafzai ZA, Amin QK, Qayyum W, Saeed A, Anthony N. Ciprofloxacin-Induced

- Acute Delirium in a Young Female. *Cureus*. 2022 May 21;14(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/35747047/>
13. Sparkes D, Enoch DA. Quinolones. *Comprehensive Pharmacology*. 2023 May 22 ;7:240–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557777/>
14. Millanao AR, Mora AY, Villagra NA, Bucarey SA, Hidalgo AA. Biological Effects of Quinolones: A Family of Broad-Spectrum Antimicrobial Agents. *Molecules* 2021, Vol 26, Page 7153. 2021 Nov 25;26(23):7153. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/23/7153/htm>
15. Mahoney M V., Swords KE. Fluoroquinolones: Friends or Foes? *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 1;73(5):857–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34492696/>
16. Brar RK, Jyoti U, Patil RK, Patil HC, Brar RK, Jyoti U, et al. Fluoroquinolone antibiotics: An overview. *Adesh University Journal of Medical Sciences & Research*. 2020 Jul 23;2(1):26–30. Available from: <http://aujmsr.com/fluoroquinolone-antibiotics-an-overview-2/>
17. Pham TDM, Ziora ZM, Blaskovich MAT. Quinolone antibiotics. *Medchemcomm*. 2019;10(10):1719–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31803393/>
18. Flynn SE, Morrison CS. Neuropsychological Side Effects Associated with Fluoroquinolone Therapy: A Qualitative Review with Recommendations for Future Research" *MAR Neurology and Psychology* 4.2 www.medicalandresearch.com (pg. 1). Review Article *Journal of MAR Neurology and Psychology*. 2022;4. Available from: www.medicalandresearch.com
19. Wang J, Gagne JJ, Kattinakere-Sreedhara S, Fischer MA, Bykov K. Association between initiation of fluoroquinolones and hospital admission or emergency department visit for suicidality: population based cohort study. *BMJ*. 2022;379. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36195324/>
20. Sellick J, Mergenhagen K, Morris L, Feuz L, Horey A, Risbood V, et al. Fluoroquinolone-Related Neuropsychiatric Events in Hospitalized Veterans. *Psychosomatics*. 2018 May 1;59(3):259–66.
21. Essali N, Miller BJ. Psychosis as an adverse effect of antibiotics. *Brain Behav Immun Health* [Internet]. 2020 Dec 1;9:100148. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8474525/>
22. Tamune H, Hamamoto Y, Aso N, Yamamoto N. Cefepime-induced encephalopathy: Neural mass modeling of triphasic wave-like generalized periodic discharges with a high negative component (Tri-HNC). *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Jan ;73(1):34–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/30375126/>
23. Sørensen CG, Karlsson WK, Amin FM, Lindelof M. Metronidazole-induced encephalopathy: a systematic review. *J Neurol*. 2020 Jan 1;267(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30536109/>
24. Regueira P, Silva AR, Cardoso AL, Cardoso AM, Baldeiras I, Santana I, et al. Peripheral inflammatory markers during an acute bacterial infection in older patients with and without cognitive dysfunction: A case control

- study. *Brain Behav Immun Health*. 2022 Nov 1;25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36093438/>
25. Okobi OE, Ayo-Farai O, Tran M, Ibeneme C, Ihezue CO, Ezie OB, et al. The Impact of Infectious Diseases on Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Cureus*. 2024 Aug 6;16(8):e66323. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11377121/>
26. Ghoshal A, Damani A, Salins N, Deodhar J, Muckaden MA. Management of levofloxacin induced anaphylaxis and acute delirium in a palliative care setting. *Indian J Palliat Care*. 2015 Jan 1;21(1):76–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25709191/>
27. Ahmed AIA, van der Heijden FMMA, van den Berkmortel H, Kramers K. A man who wanted to commit suicide by hanging himself: an adverse effect of ciprofloxacin. *Gen Hosp Psychiatry [Internet]*. 2011;33(1):82.e5-82.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21353135/>
28. Rusu A, Munteanu AC, Arbănași EM, Uivarosi V. Overview of Side-Effects of Antibacterial Fluoroquinolones: New Drugs versus Old Drugs, a Step Forward in the Safety Profile? *Pharmaceutics*. 2023 Mar 1;15(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36986665/>
29. Champagne-Jorgensen K, Kunze WA, Forsythe P, Bienenstock J, McVey Neufeld KA. Antibiotics and the nervous system: More than just the microbes? *Brain Behav Immun [Internet]*. 2019 Mar 1;77:7–15. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/30582961/>
30. Xie WL, Ge ML, Chen D, Chen GQ, Mei YX, Lai YJ. Psychiatric disorders associated with fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis of the FDA adverse event reporting system database. *Front Pharmacol*. 2024 Oct 14;15:1435923. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2024.1435923/full>
31. Kaur K, Fayad R, Saxena A, Frizzell N, Chanda A, Das S, et al. Fluoroquinolone-related neuropsychiatric and mitochondrial toxicity: a collaborative investigation by scientists and members of a social network. *J Community Support Oncol*. 2016 Feb 1;14(2):54–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26955658/>
32. Anwar AI, Lu L, Plaisance CJ, Daniel CP, Flanagan CJ, Wenger DM, et al. Fluoroquinolones: Neurological Complications and Side Effects in Clinical Practice. *Cureus*. 2024 Feb 20;16(2):e54565. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10957204/>
33. Drlica K, Zhao X. Bacterial death from treatment with fluoroquinolones and other lethal stressors. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 May 4;19(5):601–18. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14787210.2021.1840353>
34. Li Z, Wang J, Chang J, Fu B, Wang H. Insight into advanced oxidation processes for the degradation of fluoroquinolone antibiotics: Removal, mechanism, and influencing factors. *Science of The Total Environment*. 2023 Jan 20;857:159172.
35. Jiang T, Kustermann S, Wu X, Zihlmann C, Zhang M, Mao Y, et al. Mitochondrial dysfunction is underlying fluoroquinolone toxicity: an integrated

- mitochondrial toxicity assessment. *Mol Cell Toxicol.* 2023 Apr 1;19(2):333–42. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13273-022-00263-9>
36. Reinhardt T, Bach N, Rothemann A, Jauch AT, El Harraoui Y, Müller-Deubert S, et al. Chemical proteomics reveal human off-targets of fluoroquinolone induced mitochondrial toxicity. 2024 Oct 21; Available from: <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/671240f151558a15ef6e6aba>
37. Kandasamy A, Srinath D. Levofloxacin-induced acute anxiety and insomnia. *J Neurosci Rural Pract.* 2012 May;3(2):212. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3410005/>
38. Meyer JH, Cervenka S, Kim MJ, Kreis WC, Henter ID, Innis RB. Neuroinflammation in psychiatric disorders: PET imaging and promising new targets. *Lancet Psychiatry.* 2020 Dec 1;7(12):1064–74. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2215036620302558/fulltext>
39. Novellino F, Saccà V, Donato A, Zaffino P, Spadea MF, Vismara M, et al. Innate Immunity: A Common Denominator between Neurodegenerative and Neuropsychiatric Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 1115. 2020 Feb 7;21(3):1115. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/3/1115/htm>
40. Freeman MZ, Cannizzaro DN, Naughton LF, Bove C. Fluoroquinolones-Associated Disability: It Is Not All in Your Head. *NeuroSci* 2021, Vol 2, Pages 235-253. 2021 Jul 16;2(3):235–53. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-4087/2/3/17/htm>
41. Xie WL, Ge ML, Chen D, Chen GQ, Mei YX, Lai YJ. Psychiatric disorders associated with fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis of the FDA adverse event reporting system database. *Front Pharmacol.* 2024 Oct 14;15:1435923. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2024.1435923/full>
42. Lambrichts S, Van Oudenhove L, Sienaert P. Antibiotics and mania: A systematic review. *J Affect Disord.* 2017 Sep 1;219:149–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28550767/>
43. Samyde J, Petit P, Hillaire-Buys D, Faillie JL. Quinolone antibiotics and suicidal behavior: analysis of the World Health Organization’s adverse drug reactions database and discussion of potential mechanisms. *Psychopharmacology (Berl).* 2016 Jul 1;233(13):2503–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27113226/>
44. Ly D, DeLisi LE. Can antibiotics cause a psychosis?: Case report and review of the literature. *Schizophr Res.* 2017 Nov 1;189:204–7. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.dbases.lsmuni.lt/28185785/>
45. Wanleenuwat P, Suntharampillai N, Iwanowski P. Antibiotic-induced epileptic seizures: mechanisms of action and clinical considerations. *Seizure - European Journal of Epilepsy.* 2020 Oct 1;81:167–74. Available from: <http://www.seizure-journal.com/article/S105913112030248X/fulltext>
46. Kushner JM, Peckman HJ, Snyder CR. Seizures Associated with Fluoroquinolones. <https://doi.org/101345/aph10359>. 2001 Oct

- 135(10):1194–8. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1345/ap.h.10359?casa_token=K8p_xA7O-EcAAAAA%3AEj7fN4uuA3fyHsYYbmTzT2q72XIPLPstylEg9ShAALfYx1czxlz1p-2JswjT44_OMc5Uxkv99_bKpQ
47. Shi J, Xu H. Moxifloxacin Induced Seizures -A Case Report. *Iran J Public Health*. 2014 Sep 30;43(9):1291–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/26175984/>
48. Stroud SG, Kandemir U. Acute Delirium Induced by Ciprofloxacin in a Patient With Chronic Kidney Disease: A Case Report. *JBJS Case Connect*. 2020 Apr ;10(2):e0603. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/32243279/>
49. Ahmadi F, Hwang YJ, Muanda FT. Pros and cons of the use of fluoroquinolone antibiotics in patients with kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2024 Jul 31;39(8):1205–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfae037>
50. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with Antimicrobials in the Elderly: A Review. *Clin Ther*. 2014 Nov 1;36(11):1489-1511.e4.
51. Muanda FT, Sood MM, Weir MA, Sontrop JM, Ahmadi F, Yoo E, et al. Association of Higher-Dose Fluoroquinolone Therapy With Serious Adverse Events in Older Adults With Advanced Chronic Kidney Disease. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2224892–e2224892. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2794863>
52. Hartinger JM, Dvorackova E, Myslivecek M, Hruskova Z, Satny M, Zlatohlavek L, et al. The frequency of, and predisposing risk factors for, ciprofloxacin-induced neuro-psychiatric adverse drug reactions. *Bratisl Lek Listy*. 2023;124(10):779–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37789796/>