

2. Буферная емкость водных растворов с концентрацией 80 мг/л и 40 мг/л по кислоте и основанию одинаковые (2-2,4 ммоль/л), поэтому исключено негативное влияние на кислотность желудочного сока.

3. Зависимости от концентрации электропроводности и оптической плотности (при длине волны 370 нм) линейные, и могут быть использованы для количественной оценки адсорбции лекарственного препарата из водных растворов. Как видно, раствор ЛП очень устойчив, и адсорбция из водного раствора не имеет места.

4. Более эффективному применению препарата будет способствовать его употребление совместно с препаратами аскорбиновой кислоты и продуктами, содержащими ее в достаточных количествах.

#### **Список литературы:**

1. О. И. Тайпурова А.М. Ферлатум - инновационная технология для безопасного лечения железодефицитной анемии / О.И.Карпов //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2006, т. 5, № 1. - С. 96-100

2. Прохорченко А. В., Зотов П. Б., Елишева Ю. П., Ральченко С. А., Вшивков В. В. Опыт лечения анемии препаратом Ферлатум Фол у больных метастатическим раком молочной железы, получающих

3. Тайпурова А.М. Комплексный анализ эффективности и переносимости современных препаратов железа для лечения анемии беременных / А.М. Тайпурова // Оригинальные исследования. - 2005- Т. LIV, № 4. – С. 26-30.

4. Тарасова И.С. Железодефицитная анемия у детей и подростков / И.С. Тарасова // Вопросы семейной педиатрии. - 2011.- т. 10, № 2. - С. 40-48.

5. Шилов А. М., Осия А. О. Хроническая сердечная недостаточность и анемия: роль дефицита железа и его коррекция // Архивъ внутренней медицины. 2012. №1.

6. Шилов А. М., Осия А. О. Особенности лечения ишемической болезни сердца на фоне анемии различного генеза // Трудный пациент. 2011. №12.

УДК 615.065

**Кирьянова А.О., Иванова А.Н., Бахтин В.М., Изможерова Н.В.**  
**КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ФТОРХИНОЛОНОВ**  
Кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kiryanova A.O., Ivanova A.N., Bakhtin V.M., Izmozherova N.V.**  
**FLUOROQUINOLONES CARDIOTOXICITY**  
Department of pharmacology and clinical pharmacology  
Ural state medical university  
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: [kiryanovanastya0@gmail.com](mailto:kiryanovanastya0@gmail.com)

**Аннотация.** В статье рассмотрены данные литературы о влиянии фторхинолонов на проводящую систему сердца, а также механизмы развития их кардиотоксических эффектов.

**Annotation.** The article discusses literature data on the effect of fluoroquinolones on the conduction system of the heart, and mechanisms for the development of their cardiotoxic effects.

**Ключевые слова:** кардиотоксичность, фторхинолоны, интервал QT, hERG.

**Key words:** cardiotoxicity, fluoroquinolones, QT interval, hERG.

### **Введение**

Синтетические антимикробные средства класса фторхинолонов – эффективные лекарственные средства широкого спектра действия, успешно применяемые для профилактики и лечения микробных инфекций мочевых путей, брюшной полости и органов малого таза, костей, суставов, кожи, уха, органов дыхания.

Синтетические антимикробные средства проникают через клеточные мембраны и влияют на процессы размножения бактерий путем ингибирования бактериальных ферментов: топоизомеразы II, катализирующей процесс суперспирализации нитей ДНК для оптимальной укладки в клетке, и топоизомеразы IV, регулирующей уровень суперспирализации. Предполагается, что, воздействуя на грамотрицательные бактерии, фторхинолоны ингибируют первый фермент; в грамположительных бактериях хинолоны блокируют работу второго. Подавляя биосинтез ДНК в микробной клетке, они не влияют на клетки макроорганизма [2].

С другой стороны, препараты данной группы не лишены и нежелательных побочных реакций. В частности, описаны жизнеугрожающие кардиотоксические реакции.

**Цель исследования** – охарактеризовать механизмы развития и риски возникновения кардиотоксических эффектов фторхинолонов.

### **Материалы и методы исследования**

Анализ, обобщение и систематизация данных литературы, включающей статьи в отечественных и зарубежных изданиях. Поиск осуществлялся в базах PubMed, eLIBRARY.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Удлинение интервала QT в настоящее время рассматривают как групповое свойство фторхинолонов. Одним из проявлений кардиотоксичности можно считать вентрикулярные аритмии, в том числе пируэтную – torsade de pointes (TdP), т.е. трепетание-мерцание (желудочков), в основе которого лежит удлинение интервала QTc на 40-100 мс.

Описан вероятный механизм развития кардиотоксического эффекта в виде удлинения электрической систолы сердца. В качестве причины рассматривается ингибирование быстрых калиевых каналов, что может быть вызвано индуцированной лекарственными препаратами мутацией в гене специфических калиевых каналов сердца (human Ether-a-go-go-Related Gene, hERG), кодирующем одну из субъединиц быстрых калиевых каналов. Предполагается, что в результате этого нарушается перенос ионов калия внутрь клетки и увеличивается период реполяризации кардиомиоцитов, регистрируемый на ЭКГ как удлинение QT. Клиническим последствием данных изменений можно считать желудочковую аритмию [1].

В литературе найдены исследования, отмечающие неодинаковую клиническую значимость удлинения интервала QT при применении фторхинолонов.

Фторхинолоны оказывают кардиотоксический эффект в различной степени. По данным метаанализа 16 исследований (5 когортных, 3 случай-контроль и 8 рандомизированных контролируемых), результаты которых были опубликованы в период с 2005 по 2016 год, 7 исследований представляли данные, свидетельствующие о способности фторхинолонов увеличивать риск серьезных аритмий (объединенный относительный риск 2,29, 95% доверительный интервал: 1,20–4,36,  $p=0,01$ ). При этом в подгрупповом анализе повышенный риск серьезных аритмий показали гатифлоксацин, моксифлоксацин и левофлоксацин, в то время как ципрофлоксацин проявил относительную кардиобезопасность [5].

В США было проведено проспективное, рандомизированное, двойное слепое исследование, субъектом которого стали 394 пациента в возрасте старше 65 лет и имеющие клинические признаки внебольничной пневмонии. Целью являлась оценка кардиотоксичности левофлоксацина в дозе 500 мг и моксифлоксацина в дозе 400 мг. В качестве критерия оценки использовалась частота выявления нарушений ЭКГ при холтеровском мониторинге. Изменения были выявлены у 8,3% пациентов, принимавших моксифлоксацин и 5,1% пациентов, принимавших левофлоксацин, в большинстве своем они были представлены желудочковой тахикардией. Кроме того, у одного из пациентов, принимавших левофлоксацин, развилась TdP [3].

Моксифлоксацин-индуцированное удлинение интервала QTc составляет от 11,5 до 19,5 мс. Сообщается, что у 30% пациентов с пневмонией наблюдалось удлинение интервала QTc, около половины из них имели удлинение в диапазоне 30–60 мс, а у некоторых пациентов отмечалось удлинение более 60 мс, что имеет большое клиническое значение. Частота продления QTc выше при внутривенном введении моксифлоксацина по сравнению с пероральным. Также было отмечено закономерное увеличение интервала QTc на 2,1–3,9 мс при повышении концентрации моксифлоксацина на 1 мкг/мл [3].

В 2018 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), Европейское агентство лекарственных

средств (ЕМА) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) получили соответственно 147, 109 и 154 сообщения о случаях TdP, связанных с приемом моксифлоксацина, 20 из которых были смертельными.

Показано, что спарфлоксацин обладает дозозависимым действием на интервал QT у лабораторных животных и человека [6]. Во время доклинической разработки спарфлоксацина наблюдалось удлинение электрокардиографического интервала QT у собак [6]. В последующем в США проведено рандомизированное двойное слепое исследование на здоровых добровольцах. Оно заключалось в оценке безопасности спарфлоксацина в дозировке 100, 200 и 300 мг в день в течение 14 дней. ЭКГ выполняли до введения препарата, затем ежедневно в течение исследования (4-6 ч после введения дозы) и одну неделю после последней дозы. После ежедневного введения плацебо или 100 мг спарфлоксацина эффекта удлинения интервала QTс не наблюдалось. Дозы спарфлоксацина 200 и 300 мг приводили к пролонгации интервала QTс от базовой линии на 2-3% (приблизительно 10 мс) и 4-8% (от 15 до 25 мс) соответственно [6]. Интервал QTс был <440 мс у всех пациентов за исключением одного: при приеме добровольцем дозы в 300 мг было зафиксировано 445 мс при исходном значении 425. Средние значения QTс вернулись к исходному уровню через 1 неделю наблюдения [6].

Во время постмаркетингового наблюдения применения спарфлоксацина было зарегистрировано несколько серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, и все они имели место у пациентов с изначально присутствующим сердечным заболеванием. Данные о пролонгации интервала QT в расширенных клинических испытаниях не вызвали каких-либо особых опасений в отношении безопасности препарата; частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий достоверно не отличалась у пациентов, получавших спарфлоксацин или другое синтетическое антимикробное средство [6].

Однако достоверно установить риск развития кардиотоксических эффектов при приеме антимикробных препаратов класса фторхинолов достаточно трудно. Об этом свидетельствует ретроспективное исследование историй 185010 пациентов, получавших антимикробные препараты, в том числе левофлоксацин (9934 выписанных рецепта) и моксифлоксацин (54620 рецептов). Было выяснено, что риск развития кардиальных эффектов (включая смерть, острый инфаркт миокарда, желудочковые аритмии) ниже, чем описывается в более ранних статьях, если скорректировать показания с учетом возможности влияния широкого спектра демографических и клинических характеристик, таких как социальная группа, сопутствующие заболевания, характер инфекции, послужившей причиной назначения, адекватность применения в конкретной ситуации [7].

Нескорректированное отношение шансов развития кардиотоксических эффектов для левофлоксацина 2,18 (95% доверительный интервал, 2.09–2.28;  $p < 0,0001$ ), для моксифлоксацина 2,06 (95% доверительный интервал, 1.86–2.25;

$p < 0,0001$ ), а скорректированное 0,87 (95% доверительный интервал, 0.83–0.91;  $p < 0,0001$ ) и 0,83 (95% доверительный интервал, 0.74–0.93;  $p = 0,0011$ ) соответственно [7].

Однако стоит учитывать, что когорта состояла из пациентов уже перенесших ОИМ, поэтому данные могут быть недостоверны для других групп пациентов. Кроме того, анализ проводился исходя из данных о назначении препаратов, что не исключает тех случаев, когда пациент мог не принимать назначенное ему лекарство либо нарушать схему приёма [7].

#### **Выводы:**

1. Кардиотоксичность фторхинолонов проявляется удлинением интервала QT на кардиограмме с возможным развитием фатальных желудочковых нарушений ритма.

2. Наибольшая кардиотоксичность характерна для спарфлоксацина, гатифлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина; ципрофлоксацин представляется более безопасным препаратом.

#### **Список литературы:**

1. Можожина Г.Н., Самойлова А.Г. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилина / Г.Н. Можожина, А.Г. Самойлова. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97. – № 4. – С. 56-62.

2. Фторхинолоны: состав, строение и спектроскопические свойства / А.В. Полищук, Э.Т. Карасева, М.А. Медков [и др.] // Вестник дальневосточного отделения российской академии наук. – 2005. – № 2 – С. 128-137.

3. A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia / J. Morganroth, J. P. Dimarco, A. Anzueto [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 5. – № 128. – P. 3398-3406.

4. Estimated Cardiac Risk Associated With Macrolides and Fluoroquinolones Decreases Substantially When Adjusting for Patient Characteristics And Comorbidities / L.A. Polgreen, B.N. Riedle, J.E. Cavanaugh [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 9. – № 7. – P.1-10.

5. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias / X. Liu, J. Ma, L.A. Huang [et al.] // Medicine. – 2017. – Vol. 44. – № 96. – P.1-8.

6. Overview of electrocardiographic and cardiovascular safety data for sparfloxacin / P. Jaillon, J. Morganroth, I. Brumpf [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 1996. – Vol. 37. – P. 161–167.

7. What clinicians should know about the QT interval / S.M. Al-Khatib, N.M. LaPointe, J.M Kramer [et al.] // J. Am. Med. Assoc. 2003. – Vol. 289. – № 16. – P. 2120-2127.

УДК 615.12; 614.272

**Королевская О.С., Тихонова С.Г.  
«ДЕШЕВАЯ АПТЕКА» – ФОРМАТ ДИСКАУНТЕРА: МНЕНИЕ**