

H.A. Schwanz, T.R. Towle [et al.] // Biochim Biophys Acta. – 2016. – Vol. 3. – N 1860. – p. 569-575.

6. Imaoka A. Decrease in Ciprofloxacin Absorption by Polyvalent Metal Cations Is Not Fully Attributable to Chelation or Adsorption. / A. Imaoka, M. Hattori, T. Akiyoshi, H. Ohtani // Drug Metabolism and Pharmacokinetics. – 2014. – 29(5). p. – 414–418.

7. Influence of oral co-administration of a preparation containing calcium and magnesium and food on enrofloxacin pharmacokinetics. / H. Ziółkowski, J. J. Jaroszewski, Maślanka [et al.] // Research in Veterinary Science. – 2014. –Vol. 1. – N 97. – p. 99-104.

8. Structural Basis of Gate-DNA Breakage and Resealing by Type II Topoisomerases. / I. Laponogov, X.-S. Pan, D.A. Veselkov [et al.] // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 6. – N 5. – p. e11338.

9. The physicochemical and antibacterial properties of ciprofloxacin-Mg²⁺ complex / A.A. Adepoju-Bello, H.A. Coker, C.J. Eboka [et al.] // Nigerian Quarterly Journal of Hospital Medicine. – 2008. – Vol. 3. – N 18. – p. 133-136

10. Use of divalent metal ions in the DNA cleavage reaction of topoisomerase IV / L.P. Steven, F. Grace [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2011. Vol. 11. – N 39. – p. 4808-4817.

УДК 615.065

**Маркова Е.В., Батурин С.А., Бахтин В.М., Изможерова Н.В.
ВЛИЯНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ И РАЗВИТИЕ
АОРТАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Markova E.V., Baturin S.A., Bakhtin V.M., Izmozherova N.V.
INFLUENCE OF FLUOROQUINOLONES ON THE ORIGIN AND
DEVELOPMENT OF AORTAL DISEASES**

Department of pharmacology and clinical pharmacology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: sergei63289@mail.ru

Аннотация. В данной статье рассматривается взаимосвязь между терапией фторхинолонами и развитием заболеваний аорты в качестве побочного эффекта.

Annotation. This article discusses the relationship between fluoroquinolone therapy and the aortic diseases occurrence as a side effect.

Ключевые слова: аорта, фторхинолоны, диссекция, аневризма.

Key words: aorta, fluoroquinolones, dissection, aneurysm.

Введение

Фторхинолоны (ФХ) — группа антимикробных препаратов из класса ингибиторов ДНК-гиразы. ФХ обладают выраженным антибактериальным действием и используются во врачебной практике свыше 30 лет. Но, несмотря на большой срок жизни ФХ на фармацевтическом рынке, они, как и любой лекарственный препарат, могут оказывать свое токсическое влияние. Так, в ряде исследований рассматривается вопрос о существовании у ФХ таких серьезных побочных эффектов, как аневризма и диссекция аорты, способных привести к разрыву её стенки, массивной кровопотере и летальному исходу.

Цель исследования – обобщить результаты исследований риска поражения аорты при терапии фторхинолонами.

Материалы и методы исследования

Поиск литературы осуществлялся за последние 5 лет, при этом основной базой данных послужил PubMed. Была сделана выборка из 10 статей, одна из которых была посвящена доклиническому эксперименту на мышах, остальные – клиническим исследованиям.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническим вопросом во всех отобранных исследованиях явился риск развития аневризмы или расслоения аорты, или и того, и другого вследствие терапии фторхинолоновыми препаратами. В большинстве статей проводится анализ применения ципрофлоксацина, имеются данные по использованию левофлоксацина, моксифлоксацина, офлоксацина, гатифлоксацина, норфлоксацина, грепафлоксацина, тровафлоксацина, ломефлоксацина, тосуфлоксацина [6, 10].

В работе С.А. ЛеМэра [3] эксперимент проводился на четырёхнедельных самках и самцах мышей. В остальных найденных публикациях, представляющих собой клинические исследования, описываются аортопатии у людей. Отмечается, что большая часть всех случаев происходила среди мужчин старше 50 лет. Авторы работы [8] сделали вывод о том, что данная категория людей относится к группе риска по развитию фторхинолон-ассоциированного поражения аорты.

В исследовании С.А. ЛеМэра по оценке влияния ципрофлоксацина на восприимчивость к аортопатиям у мышей [3] было получено, что препарат значительно способствовал разрыву и расслоению аорты при её поражении, а при отсутствии острых событий он вызывал дилатацию аорты. Было установлено, что наиболее частые случаи аневризмы и расслоения аорты приходились на восходящую часть и дугу аорты. Дилатация аорты чаще встречалась у самцов, нежели чем у самок. Повреждение аорты наблюдалось как в грудной, так и в брюшной её частях. Был сделан основной вывод о том, что сам

по себе ципрофлоксацин не вызывает разрыва и диссекции аорты, но его применение опасно при имеющихся аортальных заболеваниях.

В ряде исследований [1, 5, 9] показано, что воздействие ФХ связано с повышенным риском развития аневризмы и диссекции аорты. Было предположено, что ФХ могут усугублять течение имеющихся аортопатий или способствовать их возникновению за счёт деградации коллагена, являющегося основным компонентом внеклеточного матрикса стенки аорты.

С.К. Ли вместе с соавторами отметили 2-кратное увеличение риска аневризмы и расслоения аорты в течение 60 дней после воздействия ФХ [9].

Д. Гуццарди в своих исследованиях [4, 7] делает представление о предполагаемом механизме развития ФХ-ассоциированных аортопатий. При анализе отношения активности матриксных металлопротеинкиназ (ММР) к активности тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМР) наблюдалось увеличение данного показателя у людей, применяющих препараты ФХ. Изменение соотношения ММР/ТИМР в большую сторону, в свою очередь, напрямую свидетельствовало о повышении способности внеклеточного матрикса к деградации. Помимо этого, воздействие ФХ способствовало увеличению деградации коллагенового волокна и нарушению компенсаторной экспрессии коллагена-1, что также приводило к дисрегуляции внеклеточного матрикса аортальных миофибробластов. Однако, на апоптоз, некроз и метаболическую жизнеспособность клетки ФХ существенно не влиял.

Д.С. Деметриоус [2] выдвигает гипотезу, что причинная связь между фторхинолоновыми препаратами и расслоением шейных артерий вполне вероятна, т.к. они, так же, как и аорта, имеют в своем составе соединительную ткань, которая значительно подвергается деградации под действием фторхинолоновых препаратов.

Выводы:

1. Риск поражения аорты выявлен при терапии практически всеми фторхинолонами.
2. Повышение риска поражения аорты ассоциируется с исходной аортопатией у пациента.
3. В основе механизма поражения аорты при терапии фторхинолонами лежит деградация коллагена в результате активации матриксных металлопротеиназ.

Список литературы:

1. Daneman N., Redelmeier D.A. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study / N. Daneman, D.A. Redelmeier // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5. – № 11.
2. Demetrious JS. Spontaneous cervical artery dissection: a fluoroquinolone induced connective tissue disorder? // *Chiropr Man Therap*. – 2018. – Vol. – № 26. p. 22.

3. Effect of ciprofloxacin on susceptibility to aortic dissection and rupture in mice. / S.A. LeMaire, L. Zhang, W. Luo [et al.] // JAMA Surgery. – 2018. – Vol. 153/ – № 9.
4. Fluoroquinolone induces human aortic fibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation / D.G. Guzzardi, G. Teng, D. Svystonyuk [et al.] // JTCVC. – Vol. 157/ – N 1. – p. 109–119.
5. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. / B. Pasternak, M. Inghammar, H. Svanström, et al. // BMJ. – 2018. – Vol. 360. – k678.
6. Fluoroquinolones and Aortic Diseases: Is There a Connection. / D. Carino, M.A. Zafar, M. Singh [et al.] // AORTA. – 2019. – Vol. 7. – № 2. – p. 35-41.
7. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy / D.G. Guzzardi, G. Teng, S. Kang [et al.] // Canadian Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 33. – N 10. – p. S38-S39
8. Patients at Risk for Aortic Rupture Often Exposed to Fluoroquinolones during Hospitalization. / C.F. William., B.W. Trautner., A. Spiegelman, et al. // Antimicrob Agents Chemother. 2019; Vol. 63, № 2. p. e01712 – e01718.
9. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. / C.C. Lee, M.T. Lee, Y.S. Chen [et al.] // JAMA Int Med. – 2015. – Vol. 175. – №11. – p. 1839–1847.
10. What Fluoroquinolones Have the Highest Risk of Aortic Aneurysm? A Case/Non-case Study in VigiBase / A. Sommet, J. Bénévent, V. Rousseau [et al.] // Journal of General Internal Medicine. – 2019. – N 34. – p. 502–503.

УДК 615.065

**Маркова Е.В., Батурин С.А., Пономарев И.А., Иванова А.Н.,
Кирьянова А.О., Бахтин В.М., Изможерова Н.В.
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ НА
ИНТЕРВАЛ QT У КРОЛИКОВ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация