

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

**Markova E.V., Baturin S.A., Ponomarev I.A., Ivanova A.N., Kiryanova
A.O., Bakhtin V.M., Izmozherova N.V.**

**EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE FLUOROQUINOLONES
EFFECT ON THE QT INTERVAL IN RABBITS**

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

E-mail: sergei63289@mail.ru

Аннотация. В исследовании проведена оценка влияния фторхинолонов на проводящую систему сердца в эксперименте на кроликах.

Annotation. This article discusses the cardiotoxicity of fluoroquinolone drugs to the ventricular myocardial conduction system, which is manifested by lengthening the QT interval.

Ключевые слова: фторхинолоны, кардиотоксичность, интервал QT.

Key words: fluoroquinolones, cardiotoxicity, QT interval.

Введение

Фторхинолоны – антибактериальные препараты, эффективные в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных возбудителей. Однако данный класс средств имеет большое количество побочных эффектов, в т. ч. и поражение сердца по типу пролонгации интервала QT на кардиограмме [4]. Данный показатель отражает продолжительность электрической систолы желудочков, а его удлинение ассоциировано с повышением риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма, в т. ч. тахикардии по типу пируэт (torsade de pointes) [2].

Для оценки продолжительности электрической систолы желудочков рационально использовать скорректированный интервал QT (QTc) с поправкой на частоту сердечного ритма [1].

Для исследования кардиотоксичности фторхинолонов необходима разработка и апробация экспериментальных методик *in vivo*. Наиболее удобным с этой точки зрения представляется использование кроликов как моделей. Достаточные размеры животных делают возможным успешное снятие доступной для анализа кардиограммы, а уязвимость проводящей системы сердца кроликов даёт возможность выявить потенциальные токсические эффекты фторхинолонов [5].

Цель исследования – экспериментально оценить кардиотоксическое действие некоторых фторхинолонов у кроликов путём анализа изменений интервала QTc.

Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования были выбраны ципрофлоксацин и левофлоксацин. Эксперимент был проведён на 14 кроликах породы «Советская

шиншилла» средней массы тела 4046 г. Животные были разделены на 3 группы методом рандомизации в закрытых конвертах. Группа № 1 являлась контрольной и состояла из четырех кроликов, получавших перорально 2 мл раствора-носителя (гидроксипропилметилцеллюлоза 1% + сахароза 10%) в сутки. Группа № 2 включила пять кроликов, которые перорально получали ципрофлоксацин в суточной дозе 75 мг/кг, растворённый в том же носителе. Группа № 3 из пяти кроликов перорально получала левофлоксацин в растворе-носителе в суточной дозе 75 мг/кг. Длительность экспозиции препаратов составила 21 день (3 недели).

Электрокардиография проводилась с помощью трёхканального прибора Heart Mirror 3 ИКО. В процессе исследования животное не подвергалось жёсткой фиксации. Использовались прижимные электроды малого размера. Лапы кролика предварительно выбривались в местах наложения электродов, на которые для улучшения контакта наносился гель для электрофизиологических исследований «Унигель». Электрод R (красный) накладывался на переднюю правую лапу кролика, L (жёлтый) – на переднюю левую, F (зелёный) – на заднюю левую, N (чёрный) – на заднюю правую. Электрокардиограмма (ЭКГ) снималась в трёх стандартных отведениях (I, II, III) и трёх усиленных отведениях от конечностей (aVR, aVL, aVF) при скорости записи 50 мм/сек и вольтаже 10 мм/мВ.

ЭКГ кроликов оценивались дважды – в день, непосредственно предшествующий началу введению препарата, и на следующие сутки после введения 21-й дозы. Для каждой ЭКГ был проведён анализ пяти не следующих друг за другом комплексов PQRSST во II стандартном отведении, для каждого из которых оценивалась продолжительность интервалов QT и RR. Точное определение продолжительности QT проводилось в соответствии с известной методикой [6]. Рассчитывалась средняя продолжительность обоих интервалов по 5 изученным комплексам. Полученные значения включались в дальнейший анализ.

Значения скорректированного интервала QT (QTc) рассчитывались по формулам Базетта ($QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$) и Фредерика ($QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$) [6]. Вычислена разница в продолжительности интервалов QT и QTc между первым и вторым измерениями.

Статистическая обработка проводилась в программе Statistica 13.0. С учётом отсутствия нормального распределения данные были представлены как медиана и квартили (25% ÷ 75%). Анализ различия параметров между тремя независимыми группами проводился с помощью критерия Краскала-Уоллиса. Разность тенденции изменения параметра при повторных измерениях в различных группах оценивалась методом дисперсионного анализа с расчётом критерия λ Уилкса. Различия считались статистически значимыми при достижении $p < 0,050$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России на заседании № 2 от 25.10.2019 г.

Результаты исследования и их обсуждение

Продолжительность измеренных интервалов QT, QTc и их разница до и после экспозиции препарата приведена в таблице 1.

Таблица 1

Показатели ЭКГ: медиана (25% ÷ 75%)

Параметр	Группа № 1 N = 4	Группа № 2 N = 5	Группа № 3 N = 5	p*
ЭКГ до введения препаратов				
RR, мс	192 (186 ÷ 201)	200 (192 ÷ 207)	185 (183 ÷ 207)	0,593
QT, мс	137 (130 ÷ 153)	143 (140 ÷ 144)	147 (144 ÷ 152)	0,595
QTc по формуле Базетта, мс	316 (293 ÷ 351)	326 (315 ÷ 337)	335 (318 ÷ 341)	0,606
QTc по формуле Фредерика, мс	239 (224 ÷ 266)	253 (242 ÷ 254)	257 (244 ÷ 258)	0,554
ЭКГ после экспозиции препаратов				
RR, мс	203 (167 – 250)	200 (186 – 207)	213 (203 – 218)	0,719
QT, мс	131 (104 ÷ 145)	149 (137 ÷ 165)	147 (139 ÷ 150)	0,213
QTc по формуле Базетта, мс	290 (255 ÷ 321)	342 (308 ÷ 345)	317 (299 ÷ 318)	0,249
QTc по формуле Фредерика, мс	222 (189 ÷ 246)	261 (233 ÷ 268)	246 (232 ÷ 247)	0,180
Абсолютное удлинение интервалов при втором измерении в сравнении с первым				
Разность QT, мс	-32 (-40 ÷ 17)	5 (-3 ÷ 12)	0 (-5 ÷ 5)	0,536
Разность QTc по формуле Базетта, мс	-78 (-79 ÷ 23)	8 (-3 ÷ 16)	-18 (-23 ÷ 14)	0,495

Разность QTс по формуле Фредерика, мс	-58 (-64 ÷ 21)	7 (-5 ÷ 15)	-11 (-12 ÷ 10)	0,572
---------------------------------------	----------------	-------------	----------------	-------

*Сравнение трёх групп, критерий Краскала-Уоллиса

Не было получено удлинения интервала QT и расчётных значений QTс при введении кроликам обоих изученных фторхинолонов в сравнении с контрольной группой. Не выявлено разности динамики указанных параметров при анализе повторных измерений в целом между тремя группами (λ Уилкса; для QT $p=0,555$, для QTс по формуле Базетта $p=0,433$, для QTс по формуле Фредерика $p=0,464$).

В целом данный результат может свидетельствовать о том, что использованная экспериментальная модель требует коррекции. В исследовании кардиотоксичности фторхинолонов [3], проводимом на крысах, были использованы дозировки 150 и 300 мг/кг, соответствующие эквивалентным дозам для кролика 75 и 150 мг/кг [5]. Экспозиция препарата составила 56 дней, что значительно превышает длительность введения фторхинолонов в текущем исследовании. Стойкий кардиотоксический эффект удалось получить лишь при использовании наибольшей дозы. В работе [7] были использованы ещё большие дозировки – 300 и 900 мг/кг (эквивалентно 150 и 450 мг/кг для кролика), но исследовалось влияние фторхинолонов на структуру хрящевой ткани.

Выводы:

1. Введение кроликам ципрофлоксацина и левофлоксацина в дозе 75 мг/кг/сутки в течение 3 недель не позволяет получить стойкого кардиотоксического эффекта, в связи с чем требуется коррекция экспериментальной методики.

Список литературы:

1. Taran L.M., Szilagyi N. The duration of the electrical systole (QT) in acute rheumatic carditis in children // Amer. J. Heart. – 1947. – Vol. 33. – P. 14–26.

2. Клинико-фармакологические аспекты безопасности применения лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT. / О.А. Демидова, Е.В. Ших, А.Д. Исмагилов [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2017. – Т. 5. - № 3. – с. 117-125.

3. Cardiotoxic effect of levofloxacin and ciprofloxacin in rats with/without acute myocardial infarction: Impact on cardiac rhythm and cardiac expression of Kv4.3, Kv1.2 and Nav1.5 channels / Abdelrady A.M., Zaitone S.A., Farag N.E. [et al] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2017. – № 92. – p. 196–206.

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

5. Безопасность лекарств: от доклиники к клинике : монография / Т.А. Гуськова, А.Л. Хохлов, Б.К. романов [и др.] ; под ред. А.Л. Хохлова. – Москва-Ярославль : ООО «Фотолайф», 2018. – 275 с.

6. Руководство по измерению QT при проведении ЭКГ мониторинга в рамках внедрения новых лекарственных препаратов и краткосрочных схем

лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза [Электронный ресурс] / М. Куэлапио, М. Идрисова, Г. Дравнице [и др.]. – 2017. – 17 с. – Путь доступа: https://www.challengetb.org/publications/tools/pmdt/Guidance_on_ECG_monitoring_in_NDR_RUS.pdf. – Дата обращения: 14.03.2020.

7. Kashida Y., Kato M. Characterization of Fluoroquinolone-Induced Achilles Tendon Toxicity in Rats: Comparison of Toxicities of 10 Fluoroquinolones and Effects of Anti-Inflammatory Compounds // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 1997. – 41 (11). – pp. 2389 – 2393.

УДК 61:615:1

**Машицина Д.И., Петров А.Л., Андрианова Г.Н.
ОЦЕНКА ВКЛАДА НОВЫХ СУБЪЕКТОВ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА В ДОСТУПНОСТЬ И
КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ**

Кафедра управления и экономики фармации, фармакогнозии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Mashitsina D.I., Petrov A.L., Andrianova G.N.
ASSESSMENT OF THE CONTRIBUTION OF NEW
PHARMACEUTICAL MARKET PLAYERS TO THE
AVAILABILITY AND QUALITY OF DRUG CARE**

Department of pharmacy
Management and economics and pharmacognosy
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: maschitsina.dasha@yandex.ru

Аннотация. В статье рассмотрены новые субъекты фармацевтического рынка-агрегаторов на примере двух дистрибьютеров: «Протек» и «Катрен». Проведена оценка ценовой, логистической, организационной и ассортиментной лекарственной помощи.

Annotation. The article considers new subjects of the pharmaceutical market - aggregators on the example of two distributors: "PROTEK" and "Katren". The assessment of price, logistics, organizational and assortment of medicinal care was carried out.

Ключевые слова: Аспекты доступности, дистрибьютер, аптечная сеть.

Key word: Availability aspects, distributor, pharmacy chain.

Введение