

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)45-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск,

ул. Кирова 46А. www.iacsmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск,

ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 19.05.2025

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

Содержание

Болезни и возбудители

Миронов К.О., Гапонова И.И., Корчагин В.И., Михайлова Ю.В., Шеленков А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Платонов А.Е., Козлов Р.С., Акимкин В.Г.

- 396** Определение серотипов *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих инвазивные и неинвазивные формы инфекций, с использованием высокопроизводительного секвенирования

Бубман Л.И., Тополянская С.В., Рачина С.А., Гладких М.А., Усова Т.В., Карпов В.В., Молочников А.Ю., Нечаев А.И., Хан С.О., Эмомадов А.М., Захаров Н.С., Харченко Е.И., Лыткина К.А., Марченко И.П., Буриев И.М., Мелконян Г.Г.

- 401** Микробный пейзаж при исследовании ран у пациентов с боевыми травмами конечностей

Васильева И.А., Панова А.Е., Грачева А.Н., Байракова А.Л., Казюлина А.А., Елисеев П.И., Самойлова А.Г.

- 411** Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий, выделенных у пациентов ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в «доковидный» период и во время пандемии COVID-19

Максимова Е.А., Кузьменков А.Ю., Лямин А.В., Козлов А.В., Кондратьева Е.И., Кондратенко О.В.

- 417** Возможности использования онлайн-регистратора AMRcf у пациентов с муковисцидозом

Арсеньева А.А., Лямин А.В., Мигачёва Н.Б., Орлов Е.В., Алексеев Д.В.

- 426** Микрoэкологические аспекты взаимосвязи кожной микробиоты и псориаза

Антимикробные препараты

Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Козлов Р.С.

- 439** Разработка критериев интерпретации и оценки качества результатов определения чувствительности представителей порядка Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa* к цефепиму-сульбактаму

Гамаюнов Д.Ю., Калягин А.Н., Орлова Г.М., Балабина Н.М., Синькова Г.М., Синьков А.В.

- 452** Применение фторхинолонов в лечении внебольничной пневмонии и их кардиотоксические эффекты

Антибиотикорезистентность

Васильева И.А., Панова А.Е., Тинькова В.В., Грачева А.Н., Казюлина А.А., Елисеев П.И., Байракова А.Л., Самойлова А.Г.

- 462** Антибиотикорезистентность *Mycobacterium avium* в период пандемии COVID-19

Опыт работы

Косилова И.С., Домотенко Л.В., Храмов М.В.

- 470** Организация производства отечественного бульона Мюллера-Хинтон

Комягина Т.М., Тряпочкина А.С., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Горинова Ю.В., Симонова О.И.

- 480** Популяционная структура и молекулярно-генетическая характеристика штаммов

Streptococcus pneumoniae, выделенных от детей с хронической бронхолегочной патологией

Козлов Р.С., Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Петровская Т.А., Куркова А.А.

- 487** Микробиологическая активность бовгиалуронидазы азоксимера в отношении микробных биопленок

Новикова И.Е., Садеева З.З., Самойлова Е.А., Карасева О.В., Янюшкина О.Г., Лазарева А.В.

- 496** Характеристика парных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, полученных от детей

Белова И.В., Широкова И.Ю., Точилина А.Г., Ковалишена О.В., Белянина Н.А., Тулупов А.А., Молодцова С.Б., Селиверстов А.Н., Кропотов В.С., Соловьева И.В.

- 505** Исследование антимикробного действия супернатанта *Lactiplantibacillus plantarum* 8P-A3 на госпитальные штаммы *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*

Видманова М.В., Жестков А.В., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Шеститко Е.Ю., Решетникова В.П.

- 514** Микробиологическое исследование при коклюше и влияние состава питательной среды на белковое профилирование *Bordetella* spp.

Немченко У.М., Ситникова К.О., Григорова Е.В., Сухорева М.В., Белькова Н.Л., Чemezova Н.Н., Савилов Е.Д.

- 522** Формирование биопленок клиническими изолятами условно-патогенных микроорганизмов под влиянием дезинфицирующих средств

Описание клинических случаев

Хостелиди С.Н.

- 529** Опыт применения изавуконазола для лечения мукормикоза: описание клинического случая и анализ данных регистра

Применение фторхинолонов в лечении внебольничной пневмонии и их кардиотоксические эффекты

Гамаюнов Д.Ю.¹, Калягин А.Н.^{1,2}, Орлова Г.М.¹, Балабина Н.М.¹, Синькова Г.М.¹, Синьков А.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

² ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», Иркутск, Россия

Контактный адрес:

Данил Юрьевич Гамаюнов

Эл. почта: d.gamayunov@mail.ru

Ключевые слова: внебольничная пневмония, фторхинолоны, кардиотоксичность, удлинение интервала QT, пируэтная тахикардия, внезапная сердечная смерть.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Фторхинолоны (ФХ) широко применяются в лечении внебольничной пневмонии (ВП) в определенных ситуациях, указанных в российских клинических рекомендациях. Однако известно, что ФХ обладают кардиотоксическими свойствами. Сообщается об их проаритмогенном эффекте, который чаще проявляется удлинением интервала QT, что приводит к развитию пируэтной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Кроме того, в литературе имеются сведения о неблагоприятном воздействии ФХ на стенку аорты, приводящем к формированию аневризмы. В связи с этим, особенности лечения ВП у больных с хронической сердечной недостаточностью представляют серьезную проблему. В данном обзоре рассматривается клиническая фармакология ФХ, их роль в лечении ВП, основные аспекты, касающиеся кардиотоксичности в целом, а также возможные проявления кардиотоксичности этого класса антибиотиков.

Review

The use of fluoroquinolones in the treatment of community-acquired pneumonia and their cardiotoxic effects

Gamayunov D.Yu.¹, Kalyagin A.N.^{1,2}, Orlova G.M.¹, Balabina N.M.¹, Sinkova G.M.¹, Sinkov A.V.¹

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

² Irkutsk City Clinical Hospital No. 1, Irkutsk, Russia

Contacts:

Danil Yu. Gamayunov

E-mail: d.gamayunov@mail.ru

Key words: community-acquired pneumonia, fluoroquinolones, cardiotoxicity, QT prolongation, torsade de pointes, sudden cardiac death.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Fluoroquinolones (FQ) are widely used in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) in certain cases specified in Russian clinical guidelines. However, FQ are known to have cardiotoxic effects. There have been reports on proarrhythmogenic effect of this drug class, which is more often presented as QT prolongation and may lead to the development of "torsade de pointes" and ventricular fibrillation. Adverse effects of FQ on aortic wall leading to the formation of aneurysm are also reported. Given the above, treatment of CAP in patients with chronic heart failure is challenging. This paper provides a review of clinical pharmacology of FQ, their role in the treatment of CAP, general issues related to cardiotoxicity as well as possible cardiotoxic manifestations of this antibiotic class.

Введение

Кардиотоксичность является одной из основных причин высокой частоты приостановления разработки лекарственных средств на различных этапах и их отмены. Среди различных типов кардиотоксических эффектов аритмогенность является одним из наиболее распространенных. Особое значение имеет пируэтная тахикардия, являющаяся жизнеугрожающей аритмией, которая может перерасти в фибрилляцию желудочков [1].

Фторхинолоны (ФХ) для специалистов фармаконадзора и практикующих врачей являются объектом особого

внимания и активного изучения, согласно данным по безопасности их применения в США, опубликованным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [2].

На долю ФХ приходится до 25% всех назначений антибиотиков [3]. Они широко используются для лечения инфекций мочевыделительной, пищеварительной, дыхательной системы, инфекций, передающихся половым путем, а также инфекций костей, суставов и мягких тканей.

Однако назначение ФХ становится ограничительным, поскольку их системное применение связано с потенци-

альными серьезными побочными эффектами, включая неблагоприятное воздействие на психическое здоровье, тяжелую гипогликемию и побочные эффекты, связанные с разрушением коллагена (разрыв сухожилий, отслойка сетчатки, аневризма и расслоение аорты, аортальная регургитация) [4, 5]. Также следует отметить, что нежелательные лекарственные реакции ФХ влияют и на экономическую составляющую. Так, по данным исследования, проведенного в Финляндии, затраты, связанные с побочными эффектами ФХ, примерно в 10 раз выше, чем стоимость самих препаратов. Наиболее значимыми из нежелательных реакций, связанных с ФХ, являются инфекции, ассоциированные с *Clostridioides difficile*, на которые приходится более 95% общих прямых затрат здравоохранения [6].

В данном обзоре рассматривается клиническая фармакология ФХ, их роль в лечении внебольничной пневмонии (ВП), основные аспекты, касающиеся кардиотоксичности в целом, а также возможные проявления кардиотоксичности ФХ. Поиск материалов проводился с использованием ресурсов PubMed и eLibrary.ru по ключевым словам: «внезапная сердечная смерть», «кардиотоксичность», «пневмония», «фторхинолоны». Большинство источников литературы были опубликованы за последние 5 лет.

Клиническая фармакология фторхинолонов

Прежде чем перейти к рассмотрению роли ФХ в лечении ВП и их кардиотоксических свойств, считаем необходимым остановиться на основных аспектах клинической фармакологии данной группы антибактериальных препаратов.

ФХ входят в более крупную группу синтетических антибиотиков – хинолонов и представляют собой последние три поколения этой группы.

Хинолоны инактивируют ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, что приводит к нарушению синтеза ДНК микробной клетки, тем самым оказывая бактерицидное действие [7]. Сообщается, что ФХ также блокируют провоспалительные цитокины и хемокины, что приводит к нарушению хемотаксиса нейтрофилов [8].

По данным Yudhawati R. и Wicaksono N., антибактериальная активность ФХ дополняется иммуномодулирующим действием, которое обусловлено химической структурой препаратов данной группы. Обнаружено, что иммуномодулирующее действие выражено в большей степени у ФХ, имеющих циклопропиловую группу в положении N1 хинолонового кольца, таких как ципрофлоксацин и моксифлоксацин. Наличие циклопропилового заместителя в этом специфическом положении, которое присутствует во всех новых ФХ, помимо левофлоксацина и тровафлоксацина, считается наиболее оптимальным для проявления иммуномодулирующей активности [9].

Предполагается, что ФХ проявляют свои иммуномодулирующие свойства посредством влияния на активность фосфодиэстеразы и стимулирования выработки

внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Считается, что хинолоны повышают внутриклеточный уровень цАМФ путем ингибирования активности фермента фосфодиэстеразы [9]. В свою очередь цАМФ необходим для регуляции различных реакций в иммунных клетках при воспалении [10].

Все препараты данной группы хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. ФХ широко распределяются в организме, создают высокие концентрации в тканях (офлоксацин, ломефлоксацин) и проникают внутрь клеток. Некоторые представители ФХ (ципрофлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин) способны проникать через гематоэнцефалический барьер. Выведение из организма осуществляется преимущественно почками, частично гепатобилиарной системой. Следует отметить, что при тяжелой почечной недостаточности существует необходимость коррекции доз всех ФХ, а в случае тяжелой печеночной недостаточности следует корректировать дозу пефлоксацина [7]. Необходимость снижения дозы ФХ при нарушении функции почек подтверждают результаты когортного исследования Muanda F. и соавт., включавшего пожилых пациентов с прогрессирующей хронической болезнью почек (ХБП). Исследователи установили, что лечение ФХ в более высоких дозах по сравнению с более низкими было связано с повышенным риском комбинированного исхода, который включал обращение за медицинской помощью с неврологическими и/или психическими расстройствами, гипогликемией или событием, связанным с разрушением коллагена (разрыв ахиллова сухожилия или аневризма брюшной аорты) [11].

Показания и противопоказания к применению ФХ показаны на Рисунке 1 [7].

Следует отметить, что для ФХ характерны нежелательные лекарственные реакции, а именно торможение развития хрящевой ткани, влияние на электрические процессы в миокарде в виде удлинения электрической систолы желудочков на электрокардиограмме (ЭКГ) с последующим развитием вентрикулярных нарушений ритма, влияние на центральную нервную систему, проявляющееся психозами, галлюцинациями и судорогами, а также фотодерматиты. Кроме того, возможно развитие тендинитов, что наблюдается более редко [7, 12].

В 2016 г. Управлением США по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA) было выпущено предупреждение о безопасности, в соответствии с которым было рекомендовано ограничить применение ФХ неосложненными инфекциями в ситуациях, когда альтернативные варианты лечения отсутствуют [13].

В отношении лекарственных взаимодействий необходимо отметить, что при одновременном приеме антацидов, а также препаратов, содержащих железо, сукральфат, алюминий, кальций, всасывание ФХ ухудшается. При сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами возрастает риск токсичного влияния на нервную систему. ФХ, особенно пефлоксацин, норфлоксацин и ципрофлоксацин, могут ингибировать метаболизм теофиллина в печени, что повышает концентрацию последнего в крови [7].

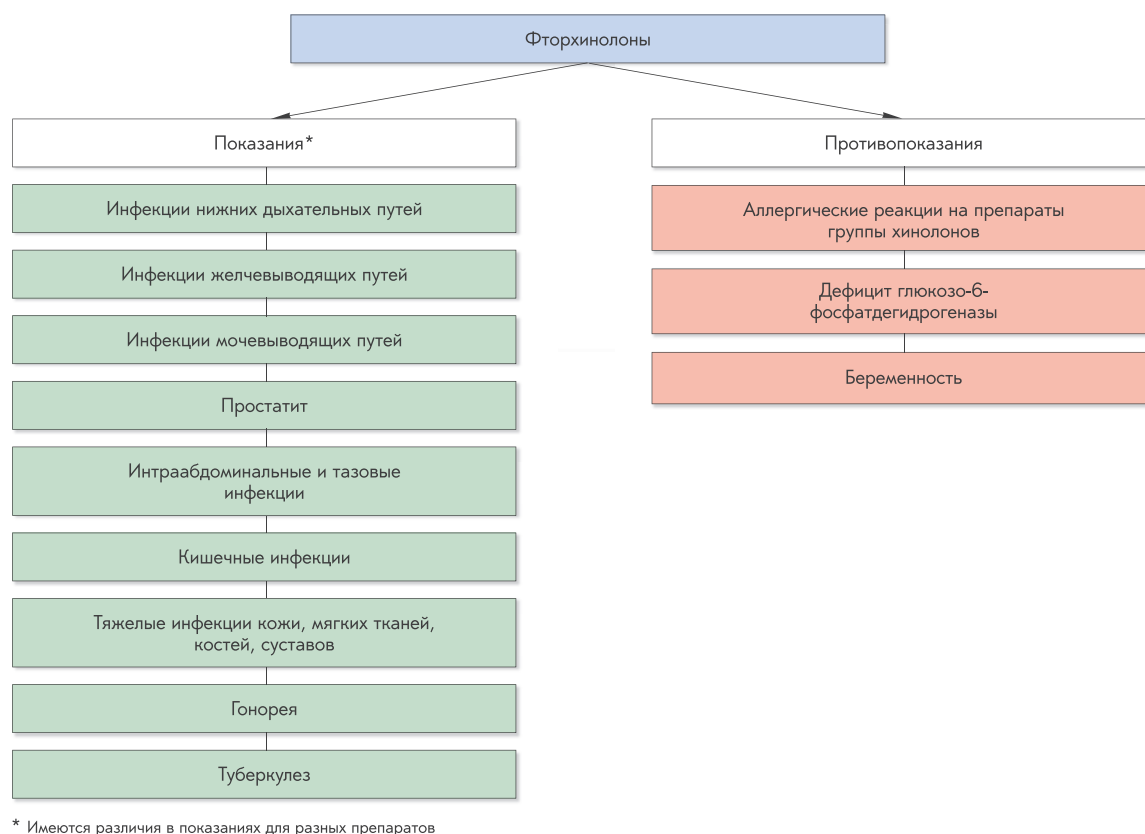


Рисунок 1. Показания и противопоказания к применению фторхинолонов

На основании приведенных данных можно отметить, что область клинического применения ФХ очень широка, так же, как и спектр нежелательных лекарственных реакций, которые могут быть вызваны данными препаратами.

Применение фторхинолонов в лечении внебольничной пневмонии

На сегодняшний день вклад ВП в структуру заболеваемости и смертности от респираторных заболеваний трудно переоценить.

Наряду с другими антибиотиками, ФХ нашли широкое применение в лечении ВП. Так, в случае наличия сопутствующих заболеваний и/или факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями респираторные ФХ (левофлоксацин или моксифлоксацин) используются в качестве альтернативных препаратов.

ФХ чаще применяются при лечении ВП, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* и *Legionella pneumophila*. У пациентов, имеющих факторы риска инфицирования *Pseudomonas aeruginosa*, оправдано применение только ципрофлоксацина и левофлоксацина [14].

Использование респираторных ФХ в качестве монотерапии тяжелой ВП является недостаточным, так как эффективность такого режима лечения у тяжелых боль-

ных не изучалась. В таком случае у пациентов с тяжелой ВП без дополнительных факторов риска имеет преимущества комбинированная антибиотикотерапия (ингибиторозащищенный пенициллин или цефалоспорины без антисинегнойной активности [цефотаксим, цефтаролина фосамил, цефтриаксон] в комбинации с макролидом или респираторным ФХ) [15].

Результаты метаанализа Ху L. и соавт. показали, что монотерапия ФХ или β-лактамом антибиотиком и сочетание β-лактамоного антибиотика с препаратом из группы макролидов имели сходную эффективность и безопасность для пациентов, госпитализированных по поводу ВП [16].

Нап X. и соавт. изучали экономическую эффективность различных схем антибактериальной терапии у пожилых пациентов с ВП в многоцентровом ретроспективном исследовании. Было выявлено, что средняя продолжительность госпитализации в группе пациентов, получавших ФХ или комбинированное лечение бета-лактамом антибиотиком и препаратом из группы макролидов, была меньше в сравнении с пациентами, получавшими монотерапию бета-лактамом антибиотиком (10 и 12 дней соответственно, $p < 0,02$). Кроме того, средние общие затраты, а также затраты на препараты, в частности на антибиотики в группе пациентов, получавших монотерапию ФХ, были ниже, чем у пациентов двух других групп [17].

Несмотря на необходимость применения ФХ в ситуациях, описанных в российских клинических рекомендациях, необходимо помнить и о потенциальных нежелательных эффектах данной группы препаратов, в том числе и при лечении ВП. Стоит отметить, что количество данных, однозначно свидетельствующих о негативном влиянии ФХ, особенно в сравнении с антибиотиками других групп, ограничено. Результаты метаанализа, проведенного Li J. и соавт., указывают на то, что комбинированная терапия с применением бета-лактамов антибиотиков и ФХ связана с более высокими показателями смертности в сравнении с комбинацией бета-лактамов антибиотиков и макролидов. Однако авторы считают, что комбинацию с использованием ФХ нельзя ни рекомендовать, ни отвергать без проведения рандомизированных контролируемых исследований [18].

Нужно отметить, что в регистрационных клинических исследованиях обычно не характерна регистрация значимых проблем в профиле безопасности. Так, например, в многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном исследовании 3-й фазы по оценке эффективности и безопасности делафлоксацина и моксифлоксацина у взрослых пациентов с ВП ни у одного пациента не наблюдалось периферической нейропатии, поражения сухожилий, фототоксичности или разрыва/расслоения аорты [19].

Необходимо учитывать возможность развития реакций гиперчувствительности на использование ФХ. Zhang Y. и соавт. было описано клиническое наблюдение развития DRESS-синдрома (лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами) у пациентки с ВП в ответ на применение моксифлоксацина. Следует отметить, что DRESS-синдром чаще имеет место на фоне применения противосудорожных, антимикробных препаратов, а также антидепрессантов и в большинстве случаев проявляется лихорадкой, кожной сыпью, эозинофилией, атипичным лимфоцитозом и полиорганной недостаточностью. Авторы сообщили о редком варианте проявления DRESS-синдрома с пора-

жением лёгких. Так, у пациентки с диагностированной ВП через 9 дней после начала лечения моксифлоксацином развилась необъяснимая лихорадка и одышка. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки было выявлено множественное микронодулярное поражение лёгких, двусторонний плевральный выпот, множественные участки поражения в виде «матового стекла», а также лимфаденопатия медиастинальных лимфоузлов [20].

Таким образом, данные о применении ФХ в клинической практике остаются противоречивыми.

Понятие о кардиотоксичности

Предваряя представление данных о кардиотоксических свойствах ФХ, необходимо обсудить вопрос о кардиотоксичности как нежелательном воздействии различных лекарственных препаратов.

Понятие «кардиотоксичность» включает в себя разнообразие результатов неблагоприятного воздействия лекарственных средств на функцию сердца [21].

Наиболее широкое распространение данный термин получил в онкологии и онкогематологии при применении химиотерапевтических препаратов. В связи с этим сообщается о появлении новой области на стыке двух специальностей под названием «кардиоонкология» [21–23].

Разными авторами были предложены различные классификации кардиотоксичности. С практической точки зрения особый интерес представляет классификация, предложенная для химиопрепаратов, учитывающая временную характеристику. Так, выделяется кардиотоксичность острая (от момента введения химиопрепарата до 7 дней), подострая (до 14 дней после завершения терапии) и хроническая (по истечении 14 дней), которая в свою очередь подразделяется на раннюю и позднюю (более 1 года после окончания лечения) [21].

Основополагающей является классификация кардиотоксичности Suter и Ewer, в которой выделяют 2 основ-

Таблица 1. Характеристика различных типов кардиотоксичности [цит. по 22, 24, 25]

Тип кардиотоксичности	Характер повреждения миокарда	Проявления	Примеры препаратов
1	Необратимое повреждение кардиомиоцитов, после завершения терапии (чаще в течение первого года)	Снижение ФВЛЖ	доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, митоксантрон и др.
2	Обратимое дозозависимое повреждение миокарда, возникает на фоне терапии	Снижение ФВЛЖ, GLS, развитие ХСН, СС смерть	трастузумаб
3	Спазм коронарных артерий, после второго или третьего введения препарата	Вазоспастическая стенокардия, реже – ИМ	лучевая терапия, 5-фторурацил
4	Воспаление миокарда, стресс-индуцированное повреждение миокарда	Миокардит, кардиомиопатия такоцубо	5-фторурацил, ингибиторы тирозинкиназ
5	Вторичная по отношению к нарушениям ритма, проводимости и гипертензии	-	5-фторурацил, ибрутиниб, платино-содержащие схемы лечения

СС смерть – сердечно-сосудистая смерть; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда; GLS – глобальная продольная деформация.

ных типа. Однако некоторые авторы выделяют дополнительно несколько типов кардиотоксичности (Таблица 1) [22, 24, 25].

Важно учитывать, что кардиотоксические свойства присущи широкому ряду лекарств, помимо противоопухолевых препаратов. В число таких препаратов входят ФХ, ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), нейрореплетики и некоторые другие лекарственные средства. ИКТ находят применение у больных с системными заболеваниями соединительной ткани и в онкологии. Иногда кардиотоксические свойства могут проявиться у относительно здоровых лиц, которым был назначен курсовой прием некоторых лекарственных средств (например, при применении антибиотиков по поводу острого заболевания или нейрореплетиков в качестве премедикации) [26].

Кроме вышеупомянутых групп препаратов, сообщения о кардиотоксичности имеются и в отношении некоторых сердечно-сосудистых лекарственных средств, а именно бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при передозировке [27, 28].

Согласно определению Американского общества по эхокардиографии (ASE), кардиотоксическое действие – это «снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 20% от исходного уровня или любое снижение ФВЛЖ до значения < 50%, а также снижение ФВЛЖ более чем на 5% или до значения < 55% с признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН) или бессимптомное снижение более чем на 10% и до значения < 55%» [29].

Кардиотоксические эффекты фторхинолонов

Кардиотоксические эффекты ФХ очень разнообразны. Разными авторами описаны различные точки зрения на данную проблему, начиная от механизмов воздействия ФХ на сердечно-сосудистую систему и заканчивая широким спектром клинических проявлений.

Воздействие фторхинолонов на электрические процессы в миокарде

Несмотря на то что левофлоксацин и моксифлоксацин обычно хорошо переносятся, они могут задерживать реполяризацию желудочков, что проявляется в виде удлинения интервала QT и связано с жизнеугрожающей желудочковой тахикардией «torsade de pointes» [30].

Влияние ФХ на процессы реполяризации в миокарде в виде удлинения интервала QT в настоящее время рассматривается как общее свойство всей группы. Ввиду удлинения электрической систолы желудочков развиваются жизнеугрожающие вентрикулярные тахикардии. Так, имеются сведения об отзыве с фармацевтического рынка препарата грепафлоксацина, показавшего высокую эффективность, из-за развития нарушений ритма по типу «torsade de pointes», как без летального исхода, так и приведших к летальным исходам вследствие сердечных нарушений [31, 32].

Левофлоксацин и моксифлоксацин блокируют калиевые каналы миокарда, в результате чего задерживается реполяризация желудочков и создаются электрофизиологические условия, способствующие тахикардии «torsade de pointes» [33]. По современным представлениям, ведущая роль в этом процессе принадлежит гену «human ether-a-go-go-related» (hERG), кодирующему последовательность аминокислот в одной из субъединиц калиевых каналов, участвующей в переносе ионов калия в кардиомиоцит. В результате мутаций в гене hERG, которые могут быть врожденными или лекарственно-индуцированными, нарушается формирование субъединиц калиевых каналов, что приводит к замедлению перемещения ионов калия внутрь клетки и удлинению периода реполяризации. Электрокардиографически это проявляется удлинением интервала QT, что клинически может привести к желудочковой аритмии, в том числе к пируэтной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Считается, что влияние ФХ на калиевые каналы реализуется именно за счет воздействия на ген hERG [31, 34].

Факторами риска могут являться имеющиеся у пациента структурные заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и использование нескольких препаратов с потенциалом удлинения интервала QT [30]. В то же время Lenz K. и соавт. сообщают о возможности удлинения интервала QT и у здоровых лиц на фоне применения ФХ [35].

В исследовании, проведенном Täubel J. и соавт., показано, что моксифлоксацин в сравнении с левофлоксацином сильнее удлиняет интервал QT, особенно у женщин [36]. В перекрестном исследовании Shojaei L. и соавт. удлинение интервала QT наблюдалось более чем у 80% пациентов с пневмонией, получавших левофлоксацин. Интервал QT был значительно увеличен после введения левофлоксацина ($15,68 \pm 26,84$ мс) ($p < 0,001$). Эти изменения сохранились после отмены препаратов, удлиняющих электрическую систолу желудочков ($p < 0,001$) [37]. По данным суточного мониторинга ЭКГ, удлинение QT, вызванное моксифлоксацином, сохраняется до конца 24-ч. периода измерения [38].

В обзоре литературы Khan F. и соавт. сообщается, что у здоровых людей моксифлоксацин увеличивает интервал QT на 11,5–19,5 мс. Также сообщалось о значительном удлинении QT (30–60 мс) у некоторых пациентов. Так, удлинение интервала QT (30–60 мс) у пожилых пациентов с пневмонией наблюдалось в 15,5% случаев [39].

В то же время, по данным проспективного наблюдательного исследования, проведенного в Медицинском центре Университета имени Эразма Роттердамского, распространенность удлинения интервала QT у пациентов, принимающих ципрофлоксацин и флуконазол, была небольшой (4,7%) в сравнении с распространенностью в общей популяции (от 5% до 11%). Учитывая низкую распространенность удлинения интервала QT, по мнению авторов, следует пересмотреть рутинный мониторинг ЭКГ у пациентов, получающих данные препараты [40].

Postma D. и соавт. изучали причинно-следственную связь между применением макролидов и фторхинолонов и сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ВП. Сердечные события произошли у 146 (6,9%) из 2107 пациентов, включая сердечную недостаточность ($n = 101$; 4,8%), нарушения ритма ($n = 53$; 2,5%) и ишемию миокарда ($n = 14$; 0,7%). Они наблюдались у 9 из 234 (3,8%), 5 из 194 (2,6%) и 23 из 566 (4,1%) пациентов, подвергшихся воздействию ципрофлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина соответственно [41].

Aspinall S. и соавт. не обнаружили повышения риска развития острого инфаркта миокарда (ИМ) и желудочковых аритмий при применении ФХ по сравнению с амоксициллином, амоксициллином/клавуланатом, азитромицином, доксициклином, цефуросимом, цефалексином, триметопримом/сульфаметоксазолом [42].

Yang P. и соавт. сообщают о собственном молекулярно-динамическом моделировании вычислительного метода, который позволяет с большей точностью прогнозировать проаритмогенный эффект препаратов, удлиняющих интервал QT, на примере дофетилида и моксифлоксацина [43]. Также был продемонстрирован опыт использования плюрипотентных стволовых клеток для персонального исследования проаритмогенного риска как проявления кардиотоксичности дофетилида и моксифлоксацина [44, 45].

Фторхинолоны и внезапная сердечная смерть

По некоторым данным, ФХ повышают риск желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти (ВСС) [46].

Ретроспективное когортное исследование Assirop M. и соавт., в которое были включены пациенты с почечной недостаточностью, требующей проведения гемодиализа, показало более высокий 5-дневный риск ВСС при лечении респираторными ФХ по сравнению с лечением антибиотиками на основе амоксициллина [30].

Кроме того, имеются подтверждения, что относительные и абсолютные риски ВСС были выше при лечении левофлоксацином по сравнению с азитромицином [47].

Сообщается, что у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа риск ВСС в 2–10 раз выше, чем у населения в целом. Гипергликемия является признанной причиной удлинения интервала QT и возникновения желудочковых нарушений ритма. В плацебо-контролируемом перекрестном исследовании Taubel J. и соавт. показано, что острая гипергликемия у пациентов с СД 1 женского и мужского пола увеличивала интервал QT в среднем на 13 мс через 2 ч. Пиковые средние интервалы QT после внутривенного введения моксифлоксацина в состоянии гипергликемии увеличивались еще на 9 мс через 2 ч. Во всей исследуемой группе пациентов увеличение электрической систолы желудочков происходило до 22 мс [48].

В исследовании Cho Y. и Park H. ципрофлоксацин и левофлоксацин не были связаны с повышенным риском жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в то время как моксифлоксацин повышал риск в 1,87 раз в срав-

нении с цефиксимом. Офлоксацин был связан со снижением риска серьезных желудочковых аритмий на 59% по сравнению с цефиксимом [46].

Ellenardóttir V. и соавт. в проведенном исследовании изучали вопрос о том, оказывают ли ФХ прямое влияние на остановку сердца вне больницы у выписанных пациентов или последняя связана с наличием сопутствующих заболеваний. Как показали результаты, доказательств связи лечения ФХ с остановкой сердца после выписки найдено не было, при этом отсутствие связи отмечалось вне зависимости от пола и возраста [49].

Воздействие фторхинолонов на аорту

Аортопатия – это обобщенный термин, который охватывает множество состояний: расслоение, дилатация аорты, образование аневризмы аорты, разрыв, склероз стенки аорты, – и это лишь часть из них [50].

Метаанализ 4 исследований (Wee I. и соавт., 2021) показал, что использование ФХ было связано со статистически значимым увеличением вероятности расслоения аорты (ОШ = 2,38; 95% ДИ 1,71–3,32; $p < 0,00001$). Метаанализ других 4 исследований показал, что применение ФХ сопровождалось статистически значимым увеличением вероятности аневризмы аорты (ОШ = 1,98; 95% ДИ 1,59–2,48; $p < 0,00001$). Однако немаловажное значение имеет длительность лечения этими препаратами. По мнению различных исследователей, значимым для данных изменений в аорте может являться срок от 10 до 60 дней от начала использования ФХ [51].

По наблюдениям Frankel W. и соавт., из 7045 пациентов с расслоением аорты 18% подвергались воздействию ФХ. Из 27876 пациентов с аневризмой аорты, перенесших пластику, 19% получали ФХ во время госпитализации до пластики [52].

Считается, что ведущую роль в описываемых процессах играют матриксные металлопротеиназы, нарушение регуляции активности которых способствует дегенерации внеклеточного матрикса, что можно наблюдать при воздействии ФХ [51].

В то же время в популяционном исследовании, описанном Chen Y. и соавт., использование ФХ не повышало риск развития аневризмы и расслоения аорты в сравнении с применением цефалоспоринов I или II поколения. Ввиду появления противоположных точек зрения в различных литературных источниках авторы предполагают наличие связи аневризмы и расслоения аорты с возбудителями инфекционных заболеваний (золотистый стафилококк, сальмонелла, пневмококк и грамотрицательные организмы, такие как кишечная палочка, клебсиелла и синегнойная палочка), имевшихся у пациентов в ранее описанных исследованиях [53]. В исследовании типа «случай-контроль», проведенном Strange J. и соавт., использование ФХ не было статистически значимо связано с увеличением частоты аортальной или митральной регургитации (ОШ = 1,02, 95% ДИ 0,95–1,09) по сравнению с антибиотиками пенициллинового ряда [54].

Существует мнение, что ФХ не являются триггером аортопатии, а скорее всего способствуют прогрессированию ранее существовавшего заболевания аорты [50]. Chen S. и соавт. показали более высокий риск неблагоприятных исходов (смерть от всех причин, смерть по причине патологии аорты) при использовании ФХ по сравнению с применением амоксициллина у пациентов с аневризмой или разрывом аорты. Учитывая эти данные, не следует применять ФХ для лечения пациентов из группы высокого риска, за исключением случаев, когда отсутствуют альтернативные варианты лечения [55]. Но вопрос о том, вызывают ли данные антибиотики аневризму или расслоение аорты у пациентов без ранее существовавшей аортопатии, остается в настоящее время нерешенным [56].

Установлено, что применение ФХ связано с повышенным риском развития аневризмы и разрыва аорты в сравнении с амоксициллином (ОШ = 1,50, 95% ДИ 1,01–2,25) и азитромицином (ОШ = 2,15, 95% ДИ 1,27–3,64), а также повышенным риском смерти от всех причин. Однако формированию аневризмы и разрыву аорты должны способствовать некоторые факторы риска, а именно курение, пожилой возраст, мужской пол, артериальная гипертензия и атеросклероз [42].

По данным метаанализа Lai C. и соавт., объединенные результаты 9 исследований с участием 11 когорт показали, что использование ФХ увеличивало риск аневризмы и расслоения аорты на 69% (объединенное ОШ = 1,69, 95% ДИ 1,08–2,64) [57].

В ретроспективном анализе, проведенном Newton E. и соавт., лечение ФХ по сравнению с антибиотиками сравнения было связано с увеличением 90-дневной частоты развития аневризмы брюшной аорты (ОШ = 1,31, 95% ДИ 1,25–1,37), аневризмы подвздошной артерии (ОШ = 1,60, 95% ДИ 1,33–1,91) и других аневризм брюшной полости (ОШ = 1,58, 95% ДИ 1,39–1,79) [58].

Кроме того, в противоположность представленным выше данным, результаты исследования Lawaetz Kristensen K. и соавт. указывают на повышенный риск

разрыва аневризмы аорты при прекращении использования ФХ в течение 28 дней. Авторы считают, что возможно латентное формирование разрыва аорты, о чем может свидетельствовать связь между применением ФХ в течение 2-3 мес. и разрывом аневризмы аорты. Исследователи полагают, что ФХ могут играть роль триггера разрыва аневризмы брюшной аорты [59].

Необходимо отметить, что актуальным на сегодняшний день является вопрос о минимизации кардиотоксических эффектов различных препаратов, в том числе ФХ, с одновременным повышением их эффективности [60]. Некоторые авторы сообщают о применении нанотехнологий с целью протекции кардиомиоцитов от кардиотоксических эффектов. Так, Kucukoglu V. и соавт. было продемонстрировано использование наночастиц для эффективной транспортировки лекарственных средств, направленных против *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*, в легкие [61]. Сообщается о нанотехнологиях в области фармакологии, включающих совместное применение носителей на липидной основе с антрациклинами и препаратами платины, макролидами, ФХ и нейроактивными средствами для сохранения ткани сердца [62].

Заключение

Использование ФХ в клинической практике в настоящее время должно быть обдуманым и обоснованным ввиду наличия серьезных нежелательных лекарственных реакций, в том числе проаритмогенного эффекта.

Что касается механизмов воздействия ФХ на электрофизиологические процессы в миокарде, то в данном направлении активно проводятся исследования. До настоящего времени нет единого мнения о влиянии этих антибиотиков на патологические изменения в стенке аорты. Изучив литературные данные, можно убедиться в довольно противоречивых результатах различных исследований. Таким образом, вопросы кардиотоксичности и безопасности применения ФХ имеют большие научные перспективы и требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Patel N., Hatley O., Berg A., Romero K., Wisniowska B., Hanna D., et al. Towards bridging translational gap in cardiotoxicity prediction: an application of progressive cardiac risk assessment strategy in TdP risk assessment of moxifloxacin. *AAPS J.* 2018;20(3):47. DOI: 10.1208/s12248-018-0199-4
2. Molchan N.V., Smirnova Ju.A., Vel'c N.Ju., Darmostukova M.A., Kazakov A.S., Polivanov V.A. Fluoroquinolone antibiotics: safety of use by the example of ciprofloxacin. *Safety and risk of pharmacotherapy.* 2019;7(2):72-83. Russian. (Молчан Н.В., Смирнова Ю.А., Вельц Н.Ю., Дармостукова М.А., Казаков А.С., Поливанов В.А. Фторхинолоновые антибиотики: безопасность при-
менения на примере ципрофлоксацина. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2019;7(2):72-83.) DOI: 10.30895/2312-7821-2019-7-2-72-83
3. Pena R.C.F., Hofmann Bowman M.A., Ahmad M., Pham J., Kline-Rogers E., Case M.J., et al. Aortic Dissection Collaborative. An assessment of the current medical management of thoracic aortic disease: a patient-centered scoping literature review. *Semin Vasc Surg.* 2022;35(1):16-34. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2022.02.007
4. Tamargo J., Agewall S. Fluoroquinolone use and valvular heart disease: is the jury still out? *Eur Heart J.* 2021;42(30):2909-2911. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab426

5. Hussen N.H.A., Qadir S.H., Rahman H.S., Hamalaw Y.Y., Kareem P.S.S., Hamza B.A. Long-term toxicity of fluoroquinolones: a comprehensive review. *Drug Chem Toxicol.* 2023;1-12. DOI: 10.1080/01480545.2023.2240036
6. Kuula L.S.M., Backman J.T., Blom M.L. Healthcare costs and mortality associated with serious fluoroquinolone-related adverse reactions. *Pharmacol Res Perspect.* 2022;10(2):e00931. DOI: 10.1002/prp2.931
7. Kukes V.G., Sychev D.A. *Clinical pharmacology: textbook.* 5th ed. M.: GJeOTAR-Media 2017. 1024 p. Russian. (Кукес В. Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакология: учебник. 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа 2017. 1024 с.)
8. Sauer A., Peukert K., Putensen C., Bode C. Antibiotics as immunomodulators: a potential pharmacologic approach for ARDS treatment. *Eur Respir Rev.* 2021;30:210093. DOI: 10.1183/16000617.0093-2021
9. Yudhawati R., Wicaksono N.F. Immunomodulatory effects of fluoroquinolones in community-acquired pneumonia-associated acute respiratory distress syndrome. *Biomedicines.* 2024;12(4):761. DOI: 10.3390/biomedicines12040761
10. Tsai Y.F., Chen C.Y., Yang S.C., Syu Y.T., Hwang T.L. Apremilast ameliorates acute respiratory distress syndrome by inhibiting neutrophil-induced oxidative stress. *Biomed J.* 2023;46:100560. DOI: 10.1016/j.bj.2022.09.001
11. Muanda F.T., Sood M.M., Weir M.A., Sontrop J.M., 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;5(8):e2224892. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.24892
12. Bertino J.S. Jr., Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones. *Clin Ther.* 2000;22(7):798-817. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)80053-3
13. Eyler R.F., Shvets K. Clinical pharmacology of antibiotics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(7):1080-1090. DOI: 10.2215/CJN.08140718
14. Avdeev S.N., Dekhnich A.V., Zajcev A.A., Kozlov R.S., Rachina S.A., Rudnov V.A., et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Pulmonologiya.* 2022;32(3):295-355. Russian. (Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А. и соавт. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022;32(3):295-355.) DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355
15. Avdeev S.N., Beloborodov V.B., Belocerkovskij B.Z., Gričan A.I., Dekhnich A.V., Zajcev A.A., et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Russian journal of anesthesiology and reanimatology.* 2022;(1):6-35. Russian. (Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., Грицан А.И., Дехнич А.В., Зайцев А.А. и соавт. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. Анестезиология и реаниматология. 2022;(1):6-35.) DOI: 10.17116/anaesthesiology20220116
16. Xu L.Y., Wang C.C., Peng X.X., Jiao Y., Zhao C.Z., Zhang L., et al. Empirical antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia: a network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2022;30:1-9. DOI: 10.1016/j.jgar.2022.05.009
17. Han X., Chen L., Wang Y., Li H., Wang H., Xing X., et al., CAP-China Network. Cost effectiveness of different initial antimicrobial regimens for elderly community-acquired pneumonia patients in general ward. *Infect Drug Resist.* 2021;14:1845-1853. DOI: 10.2147/IDR.S302852
18. Li J., Peng Y., Li X. Meta-analysis of the effects of combination therapies of β -lactams and fluoroquinolones or macrolides in the treatment of community-acquired pneumonia. *Am J Transl Res.* 2021;13(4):2439-2446. PMID: 34017402.
19. Horcajada J.P., Salata R.A., Álvarez-Sala R., Nitu F.M., Lawrence L., Quintas M., et al., DEFINE-CABP Study Group. A phase 3 study to compare delafloxacin with moxifloxacin for the treatment of adults with community-acquired bacterial pneumonia (DEFINE-CABP). *Open Forum Infect Dis.* 2019;7(1):ofz514. DOI: 10.1093/ofid/ofz514
20. Zhang Y., Wang X., Cheng Y., Wang X., Zhang Y. A typical presentation of moxifloxacin-induced DRESS syndrome with pulmonary involvement: a case report and review of the literature. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):279. DOI: 10.1186/s12890-022-02064-1
21. Kuz'mina T.P., Davydkin I.L., Tereshina O.V., Danilova O.E., Shpigel' A.S., Betaneli T.Sh., et al. Cardiotoxicity and methods of its diagnosis in hematology patients (review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal.* 2019;39(1):34-42. Russian. (Кузьмина Т.П., Давыдкин И.Л., Терешина О.В., Данилова О.Е., Шпигель А.С., Бетанели Т.Ш. и соавт. Кардиотоксичность и методы ее диагностики у пациентов гематологического профиля (обзор литературы). Сибирский научный медицинский журнал. 2019;39(1):34-42.) DOI: 10.15372/SSMJ20190105
22. Kogonija L.M., Rusanov M.O., Shikina V.E. Cardiotoxicity of anticancer drugs and radiotherapy in patients with hematologic malignancies and solid tumors. *Oncohematology.* 2022;17(3):127-136. Russian. (Когония Л.М., Русанов М.О., Шикина В.Е. Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов и лучевой терапии у пациентов со злокачественными заболеваниями крови и солидными злокачественными новообразованиями. Онкогематология. 2022;17(3):127-136.) DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-127-136
23. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43:4229-4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
24. Tlegenova Zh.Sh., Zholdin B.K., Gendlin G.E., Balmagambetova S.K., Kurmanalina G.L., Talipova I.Zh. The troponin prognostic capability in diagnosing

- cardiotoxicity during chemotherapy with anthracyclines and monoclonal antibodies in breast cancer patients. *Nauka i zdravookhranenie*. 2021;23(5):132-148. Russian. (Тлегенова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Гендлин Г.Е., Балмагамбетова С.К., Курманалина Г.Л., Талипова И.Ж. Прогностический потенциал тропонина в диагностике кардиотоксичности при химиотерапии антрациклинами и моноклональными антителами у больных раком молочной железы. *Наука и здравоохранение*. 2021;23(5):132-148.) DOI: 10.34689/SH.2021.23.5.016
25. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Russian heart journal*. 2016;15(1):50-57. Russian. (Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(1):50-57.) DOI: 10.18087/rhj.2016.1.2115
26. Kaljuta T.Ju., Kiselev A.R., Bazarbaeva A.H. Medication cardiotoxicity: potential of prevention and correction (review). *Saratov journal of medical scientific research*. 2020;16(3):736-743. Russian. (Калюта Т.Ю., Киселев А.Р., Базарбаева А.Х. Кардиотоксичность лекарственных препаратов: возможности профилактики и коррекции (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(3):736-743.)
27. Jesaulenko A.N., Moiseeva A.Ju., Ivannikov A.A., Bratishhev I.V., Alidzhanova H.G. Cardiotoxicity with antihypertensive drugs (literature review). Part 1. Calcium channel blockers and beta-blockers. *Medical alphabet*. 2021;(25):12-19. Russian. (Эсауленко А.Н., Моисеева А.Ю., Иванников А.А., Братищев И.В., Алиджанова Х.Г. Кардиотоксичность гипотензивных препаратов (обзор литературы). Часть I. Блокаторы кальциевых каналов и β -блокаторы. *Медицинский алфавит*. 2021;(25):12-19.) DOI: 10.33667/2078-5631-2021-25-12-19
28. Moiseeva A.Ju., Jesaulenko Je.N., Ivannikov A.A., Bratishhev I.V., Alidzhanova H.G. Cardiotoxicity with antihypertensive drugs (literature review). Part II. Angiotensin converting enzyme inhibitors and multi-drug intoxication. *Medical alphabet*. 2021;(42):8-14. Russian. (Моисеева А.Ю., Эсауленко Э.Н., Иванников А.А., Братищев И.В., Алиджанова Х.Г. Кардиотоксичность гипотензивных препаратов (обзор литературы). Часть II. Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента и смешанная лекарственная передозировка. *Медицинский алфавит*. 2021;(42):8-14.) DOI: 10.33667/2078-5631-2021-42-8-14
29. Chang H.M., Moudgil R., Scarabelli T., Okwuosa T.M., Yeh E.T.H. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 1. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(5):587. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.041
30. Assimon M.M., Pun P.H., Wang L.C., Al-Khatib S.M., Brookhart M.A., Weber D.J., et al. Analysis of respiratory fluoroquinolones and the risk of sudden cardiac death among patients receiving hemodialysis. *JAMA Cardiol*. 2022;7(1):75-83. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.4234
31. Mozhokina G.N., Samojlova A.G. Cardiac toxicity of fluoroquinolones and bedaquiline. *Tuberculosis and lung diseases*. 2019;97(4):56-62. Russian. (Можокина Г.Н., Самойлова А.Г. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилина. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2019;97(4):56-62.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62
32. Stahlmann R. Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicol Lett*. 2002;127(1-3):269-277. DOI: 10.1016/s0378-4274(01)00509-4
33. Tisdale J.E., Chung M.K., Campbell K.B., Hammadah M., Joglar J.A., Leclerc J., et al. American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(15):e214-e233. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000905
34. Zünkler B.J., Claassen S., Wos-Maganga M., Rustenbeck I., Holzgrabe U. Effects of fluoroquinolones on HERG channels and on pancreatic beta-cell ATP-sensitive K⁺ channels. *Toxicology*. 2006;228(2-3):239-248. DOI: 10.1016/j.tox.2006.09.002
35. Lenz K.D., Klosterman K.E., Mukundan H., Kubicek-Sutherland J.Z. Macrolides: from toxins to therapeutics. *Toxins*. 2021;13:347. DOI: 10.3390/toxins13050347
36. Täubel J., Prasad K., Rosano G., Ferber G., Wibberley H., Cole S.T., et al. Effects of the fluoroquinolones moxifloxacin and levofloxacin on the QT subintervals: sex differences in ventricular repolarization. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(3):400-408. DOI: 10.1002/jcph.1534
37. Shojaei L., Ruzbahani M., Khajavian S., Shahsavari S., Tamasoki N., Rajabian M., et al. Analysis of QTc interval during levofloxacin prescription in cardiac patients with pneumonia. *Curr Drug Saf*. 2020;15(2):111-116. DOI: 10.2174/1574886315666200213112702
38. Täubel J., Ferber G., Fernandes S., Camm A.J. Diurnal profile of the QTc interval following moxifloxacin administration. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(1):35-44. DOI: 10.1002/jcph.1283
39. Khan F., Ismail M., Khan Q., Ali Z. Moxifloxacin-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(10):1029-1039. DOI: 10.1080/14740338.2018.1520837
40. Berger F.A., Monadian N., de Groot N.M.S., Santbergen B., van der Sijs H., Becker M.L., et al. QTc prolongation during ciprofloxacin and fluconazole combination therapy: prevalence and associated risk factors. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(2):369-378. DOI: 10.1111/bcp.13457
41. Postma D.F., Spitoni C., van Werkhoven C.H., van Elden L.J.R., Oosterheert J.J., Bonten M.J.M. Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: post-hoc analysis of a cluster-randomized trial. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):17. DOI: 10.1186/s12879-018-3630-7
42. Aspinnall S.L., Sylvain N.P., Zhao X., Zhang R., Dong D., Echevarria K., et al. Serious cardiovascular adverse events with fluoroquinolones versus other antibiotics: a self-controlled case series analysis. *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8(6):e00664. DOI: 10.1002/prp2.664

43. Yang P.C., DeMarco K.R., Aghasafari P., Jeng M.T., Dawson J.R.D., Bekker S., et al. A computational pipeline to predict cardiotoxicity: from the atom to the rhythm. *Circ Res.* 2020;126(8):947-964. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316404
44. Blinova K., Schocken D., Patel D., Daluwatte C., Vicente J., Wu J.C., et al. Clinical trial in a dish: personalized stem cell-derived cardiomyocyte assay compared with clinical trial results for two QT-prolonging drugs. *Clin Transl Sci.* 2019;12(6):687-697. DOI: 10.1111/cts.12674
45. Smith A.S., Macadangdang J., Leung W., Laflamme M.A., Kim D.H. Human iPSC-derived cardiomyocytes and tissue engineering strategies for disease modeling and drug screening. *Biotechnol Adv.* 2017;35(1):77-94. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2016.12.002
46. Cho Y., Park H.S. Association of oral ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin and moxifloxacin with the risk of serious ventricular arrhythmia: a nationwide cohort study in Korea. *BMJ Open.* 2018;8(9):e020974. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020974
47. Assimon M.M., Pun P.H., Wang L., Al-Khatib S.M., Brookhart M.A., Weber D.J., et al. Azithromycin use increases the risk of sudden cardiac death in patients with hemodialysis-dependent kidney failure. *Kidney Int.* 2022;102(4):894-903. DOI: 10.1016/j.kint.2022.05.024
48. Taubel J., Pimenta D., Cole S.T., Graff C., Kanters J.K., Camm A.J. Effect of hyperglycaemia in combination with moxifloxacin on cardiac repolarization in male and female patients with type I diabetes. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(10):1147-1160. DOI: 10.1007/s00392-022-02037-8
49. Ellenardóttir V., Coronel R., Folke F., Halili A., Arulmuruganathavadeivel A., Parveen S., et al. Fluoroquinolones do not provide added risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide study. *Open Heart.* 2024;11(1):e002520. DOI: 10.1136/openhrt-2023-002520
50. Mennander A.A. The dark side of fluoroquinolones. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(1):122-123. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.09.021
51. Wee I., Chin B., Syn N., Lee K.S., Ng J.J., Choong A.M.T.L. The association between fluoroquinolones and aortic dissection and aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):11073. DOI: 10.1038/s41598-021-90692-8
52. Frankel W.C., Trautner B.W., Spiegelman A., Grigoryan L., LeMaire S.A. Patients at risk for aortic rupture often exposed to fluoroquinolones during hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(2):e01712-18. DOI: 10.1128/AAC.01712-18
53. Chen Y.Y., Yang S.F., Yeh H.W., Yeh Y.T., Huang J.Y., Tsao S.L., et al. Association between aortic aneurysm and aortic dissection with fluoroquinolones use in patients with urinary tract infections: a population-based cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(6):e023267. DOI: 10.1161/JAHA.121.023267
54. Strange J.E., Holt A., Blanche P., Gislason G., Torp-Pedersen C., Christensen D.M., et al. Oral fluoroquinolones and risk of aortic or mitral regurgitation: a nationwide nested case-control study. *Eur Heart J.* 2021;42(30):2899-2908. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab374
55. Chen S.W., Chan Y.H., Chien-Chia Wu.V., Cheng Y.T., Chen D.Y., Lin C.P., et al. Effects of fluoroquinolones on outcomes of patients with aortic dissection or aneurysm. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(15):1875-1887. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.047
56. DeGette R.L., Grant R.W., Mph M.D. Observational study design challenges-the case of fluoroquinolones and aortic disease. *JAMA Intern Med.* 2020;180(12):1605-1606. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.4191
57. Lai C.C., Wang Y.H., Chen K.H., Chen C.H., Wang C.Y. The association between the risk of aortic aneurysm/aortic dissection and the use of fluoroquinolones: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(6):697. DOI: 10.3390/antibiotics10060697
58. Newton E.R., Akerman A.W., Strassle P.D., Kibbe M.R. Association of fluoroquinolone use with short-term risk of development of aortic aneurysm. *JAMA Surg.* 2021;156(3):264-272. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.6165
59. Lawaetz Kristensen K., Hallas J., Sanddal Lindholt J. Fluoroquinolones as a trigger for rupture of abdominal aortic aneurysm: a case-crossover analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2021;129(1):44-51. DOI: 10.1111/bcpt.13591
60. Sim S., Wong N.K. Nanotechnology and its use in imaging and drug delivery (review) *Biomed. Rep.* 2021;14:42. DOI: 10.3892/br.2021.1418
61. Kucukoglu V., Uzuner H., Kenar H., Karadenizli A. *In vitro* antibacterial activity of ciprofloxacin loaded chitosan microparticles and their effects on human lung epithelial cells. *Int. J. Pharm.* 2019;569:118578. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118578
62. Iervolino A., Spadafora L., Spadaccio C., Iervolino V., Biondi Zoccai G., Andreotti F. Myocardial cell preservation from potential cardiotoxic drugs: the role of nanotechnologies. *Pharmaceutics.* 2022;15(1):87. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010087