

ВЛИЯНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЛАБОРАТОРНЫХ КРОЛИКОВ

Н. В. Изможерова¹, В. М. Бахтин², А. А. Яковлева³, М. А. Башинджагян⁴, Е. А. Макаров⁵, К. А. Кабанова.⁶

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹ nadezhda_izm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

² bakhtin.v95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>

³ naska.1902@mail.ru

⁴ teamm8@outlook.com

⁵ emakarov13589@gmail.com

⁶ ksusha1234567810@gmail.com

Аннотация

Введение. Применение фторхинолонов связано с удлинением интервала QT на кардиограмме и повышением риска желудочковой тахикардии. Для изучения механизма развития кардиотоксического эффекта фторхинолонов и разработки способов его профилактики необходимо создание моделей на лабораторных животных. **Цель исследования** – проанализировать влияние фторхинолонов на электрокардиографические параметры лабораторных кроликов. **Материалы и методы.** 20 кроликов разделены на три группы: 6 животных – контроль, 7 животных получали ципрофлоксацин 150 мг/кг 14 суток перорально, 7 животных получали левофлоксацин 150 мг/кг 14 суток перорально. Электрокардиографию проводили до и после 14 дней экспозиции препарата. Анализировали ширину зубца Р, интервала PQ, комплекса QRS, интервала QT, скорректированного QT (QTc), интервала RR. Данные представлены как медиана и межквартильный интервал. **Результаты.** У кроликов, получавших ципрофлоксацин, выявлено удлинение интервала QTc в сравнении с контрольной группой (QTc по Базетту 306,2 (285,8; 319,8) против 271,1 (255,2; 285,8) мс, $p = 0,022$; QTc по Фредерику 241,4 (225,3; 245,5) мс против 219,1 (201,1; 225,3) мс, $p = 0,022$), а также укорочение зубца Р на протяжении эксперимента (с 55,0 (50,0; 70,0) мс до 40,0 (35,0; 50,0) мс, $p = 0,027$). **Обсуждение.** Наблюдаемые электрокардиографические изменения свидетельствуют о способности ципрофлоксацина ускорять предсердное проведение, замедлять реполяризацию миокарда желудочков и повышать риск аритмий. **Заключение.** Пероральное введение ципрофлоксацина в дозе 150 мг/кг/сут. в течение 14 дней позволяет смоделировать кардиотоксический эффект у лабораторных кроликов. **Ключевые слова:** фторхинолоны, электрокардиография, кардиотоксичность, левофлоксацин, ципрофлоксацин

Для цитирования: Изможерова Н.В., Бахтин В.М., Яковлева А.А. с соавт. Влияние фторхинолонов на состояние сердечно-сосудистой системы лабораторных кроликов. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1): 72-77. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-72-77>.

@ Изможерова Н.В., Бахтин В.М., Яковлева А.А., Башинджагян М.А., Макаров Е.А., Кабанова К.А., 2023
@ Izmozherova N.V., Bakhtin V.M., Yakovleva A.A., Bashindzhagyan M.A., Makarov E.A., Kabanova K.A., 2023

EFFECT OF FLUOROQUINOLONES ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF LABORATORY RABBITS

N. V. Izmozherova¹, V. M. Bakhtin², A. A. Yakovleva³, M. A. Bashindzhagyan⁴, E. A. Makarov⁵, K. A. Kabanova⁶

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

¹ nadezhda_izm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

² bakhtin.v95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>

³ naska.1902@mail.ru

⁴ teamm8@outlook.com

⁵ emakarov13589@gmail.com

⁶ ksusha1234567810@gmail.com

Abstract

Introduction. The use of fluoroquinolones is associated with prolongation of the QT interval on the cardiogram and increased risk of ventricular tachycardia. To study the mechanism of the cardiotoxic effect of fluoroquinolones and to develop methods of its prevention it is necessary to create models on laboratory animals. **The aim of the work** was to analyze the effect of fluoroquinolones on the electrocardiographic parameters of laboratory rabbits. **Materials and methods.** 20 rabbits were divided into 3 groups: 6 animals were control, 7 animals received ciprofloxacin 150 mg/kg for 14 days orally, 7 animals received levofloxacin 150 mg/kg for 14 days orally. Electrocardiography was performed before and after 14 days of drug exposure. P wave width, PQ interval, QRS complex, QT interval, corrected QT (QTc), RR interval were analyzed. Data are presented as median and interquartile range. **Results.** Rabbits treated with ciprofloxacin showed a prolongation of the QTc interval compared with controls (QTc according to Bazett 306.2 (285.8; 319.8) versus 271.1 (255.2; 285.8) ms, $p = 0.022$; QTc according to Frederick 241.4 (225.3; 245.5) ms versus 219.1 (201.1; 225.3) ms, $p = 0.022$), as well as P wave shortening during the experiment (from 55.0 (50.0; 70.0) ms to 40.0 (35.0; 50.0) ms, $p = 0.027$). **Discussion.** Observed electrocardiographic changes indicate the ability of ciprofloxacin to accelerate atrial conduction, slow down ventricular myocardium repolarization and increase the risk of arrhythmias. **Conclusions.** Oral ciprofloxacin administration at a dose of 150 mg/kg/day for 14 days simulates cardiotoxic effect in laboratory rabbits.

Keywords: fluoroquinolones, electrocardiography, cardiotoxicity, levofloxacin, ciprofloxacin

For citation:

Izmozherova NV, Bakhtin VM, Yakovleva AA et al. Effect of fluoroquinolones on the cardiovascular system of laboratory rabbits. Ural medical journal 2023;22(1): 72-77. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-72-77>

ВВЕДЕНИЕ

Применение фторхинолонов сопряжено со множеством нежелательных реакций, в том числе с нарушением сердечной проводимости, проявляющимся удлинением интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) и повышением риска развития вентрикулярных аритмий [1].

Желудочковые нарушения ритма на фоне терапии фторхинолонами сравнительно редки и сопровождаются от $3 \times 10^{-6} \%$ [2] до $0,2 \%$ [3] от общего количества назначений. Несмотря на низкую частоту аритмогенеза изучение влияния фторхинолонов на сердечно-сосудистую систему остается актуальным ввиду способности данных препаратов ухудшать кардиоваскулярный прогноз. В мета-анализе [4] показано повышение сердечно-сосудистой смертности на 71% на фоне терапии фторхинолонами.

Для изучения механизма развития кардиотоксического эффекта фторхинолонов и разработки способов его профилактики необходимо создание моделей на лабораторных животных. С точки зрения объективности оценки параметров сердечно-сосудистой системы наиболее оптимально изу-

чение кардиотоксичности лекарственных средств на кроликах.

Цель исследования – проанализировать влияние фторхинолонов на электрокардиографические параметры лабораторных кроликов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Расчет доз

Проанализированы свойства двух наиболее часто применяемых в клинической практике фторхинолонов [5] – ципрофлоксацина и левофлоксацина.

Способность фторхинолонов к пролонгации QT и QTc невысока у людей группы низкого риска, например, у здоровых лиц моксифлоксацин удлиняет QTc на $11,5\text{--}19,5$ мс, в то же время при сочетании определенных факторов удлинение может составить 60 мс и более [6]. В ранее проведенном авторами эксперименте по оценке кардиотоксичности ципрофлоксацина и левофлоксацина у кроликов в дозе 75 мг/кг/сутки в течение 21 суток статистически значимые изменения QT и скорректированного QT (QTc) не были получены [7].

Учитывая, что настоящий эксперимент проводился на здоровых животных без сердечно-сосуди-

стой патологии, для моделирования кардиотоксического действия использованы высокие дозы ципрофлоксацина и левофлоксацина – 150 мг/кг/сут. Эквивалентная доза обоих препаратов для человека составляет 50 мг/кг/сут. с учетом коэффициента межвидового пересчета 3,1 [8], что практически в семь раз выше средней терапевтической. Токсические дозировки фторхинолонов применяли также и другие авторы: С. Förster с соавт. перорально вводили 600 мг/кг/сут. офлоксацина крысам в течение 28 суток (эквивалентно 96,8 мг/кг/сут. для человека) [9]; R. Stahlmann et al. использовали пероральное введение офлоксацина 100–1200 мг/кг/сут. в течение девяти суток (эквивалентно 16,1 – 193,5 мг/кг/сут. для человека) [10]; K. Pfister et al. вводили ципрофлоксацин 600 мг/кг/сут. крысам внутрь в течение двух дней (эквивалентно 96,8 мг/кг/сут. для человека) [11].

Дизайн эксперимента

20 самцов кроликов породы «Советская шиншилла» в возрасте 5 месяцев были рандомизированы методом закрытых конвертов в три группы:

1 группа (контрольная): 6 кроликов получали раствор-носитель (гидроксипропилметилцеллюлоза 1 % + сахара 10 %) перорально в объеме 0,8 мл/кг/сут. 14 суток;

2 группа: 7 кроликов получали перорально левофлоксацин с раствором-носителем в дозировке 150 мг/кг/сут. 14 суток;

3 группа: 7 кроликов получали перорально ципрофлоксацин с раствором-носителем в дозировке 150 мг/кг/сут. 14 суток.

Электрокардиография

Электрокардиографию проводили на 0-й и 14-й день эксперимента при помощи трехканального

прибора Heart Mirror 3 IKO (Innomed Medical, Венгрия). Прижимные электроды накладывали на предварительно выбритые лапы, улучшение контакта с кожей достигалось с помощью геля для электрофизиологических исследований. Животных ассистенты удерживали руками без жесткой фиксации. Электрод R (красный) накладывали на переднюю правую лапу кролика, L (желтый) – на переднюю левую, F (зеленый) – на заднюю левую, N (черный) – на заднюю правую. Электрокардиограмму регистрировали в трех стандартных отведениях (I, II, III) и трех усиленных отведениях от конечностей (aVR, aVL, aVF) со скоростью записи 50 мм/сек и вольтажом 10 мм/мВ.

Оценивали длительность интервалов RR, PQ, QT в мс, ширина зубца P, комплекса QRS в мс. Расчет QTc проводился по формулам Базетта ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) и Фредерика ($QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$).

Статистическая обработка

Статистическую обработку проводили в программе Statistica 13.0. С помощью критерия Шапиро – Уилка выявлено отсутствие нормального распределения электрокардиографических признаков. Данные представлены как медиана и межквартильный интервал. Для сравнения показателей до и после экспозиции препарата использован критерий Вилкоксона; для парного сравнения показателей исследуемых групп с контролем – критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Электрокардиографические параметры экспериментальных животных до и после введения препаратов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели ЭКГ: медиана (25 %; 75 %)			
Группа	ЭКГ до экспозиции	ЭКГ после экспозиции	p***
RR, мс			
Контроль	260,0 (240,0; 270,0)	250,0 (240,0; 270,0)	0,500
Левофлоксацин	240,0 (220,0; 260,0)	275,0 (240,0; 290,0)	0,352
Ципрофлоксацин	220,0 (200,0; 240,0)	240,0 (220,0; 240,0)	0,500
p (Контроль-Л)**	0,294	0,366	
p (Контроль-Ц)**	0,181	0,073	
ЧСС, уд/мин			
Контроль	230,0 (222,0; 250,0)	240,0 (222,0; 250,0)	0,500
Левофлоксацин	266,0 (230,0; 272,0)	230,0 (218,0; 286,0)	0,600
Ципрофлоксацин	272,0 (250,0; 300,0)	250,0 (250,0; 272,0)	0,500
p (Контроль-Л)**	0,234	0,073	
p (Контроль-Ц)**	0,181	0,073	
PQ, мс			
Контроль	72,5 (60,0; 75,0)	65,0 (40,0; 75,0)	0,345
Левофлоксацин	70,0 (60,0; 70,0)	60,0 (50,0; 75,0)	0,554
Ципрофлоксацин	70,0 (65,0; 90,0)	70,0 (50,0; 80,0)	0,499
p (Контроль-Л)**	0,295	0,945	
p (Контроль-Ц)**	0,628	0,628	

Таблица 1. Продолжение

P, мс			
Контроль	60,0 (50,0; 60,0)	47,5 (35,0; 60,0)	0,177
Левифлоксацин	50,0 (40,0; 50,0)	40,0 (30,0; 65,0)	1,000
Ципрофлоксацин	55,0 (50,0; 70,0)	40,0 (35,0; 50,0)	0,027*
p (Контроль-Л)**	0,073	0,836	
p (Контроль-Ц)**	1,000	0,534	
QRS, мс			
Контроль	40,0 (40,0; 45,0)	40,0 (30,0; 50,0)	0,893
Левифлоксацин	35,0 (35,0; 40,0)	35,0 (30,0; 40,0)	0,352
Ципрофлоксацин	40,0 (30,0; 40,0)	35,0 (35,0; 40,0)	1,000
p (Контроль-Л)**	0,366	0,445	
p (Контроль-Ц)**	0,445	0,836	
QT, мс			
Контроль	152,5 (135,0; 180,0)	140,0 (125,0; 145,0)	0,463
Левифлоксацин	140,0 (130,0; 160,0)	155,0 (120,0; 165,0)	0,463
Ципрофлоксацин	150,0 (120,0; 160,0)	150,0 (140,0; 150,0)	0,463
p (Контроль-Л)**	0,534	0,137	
p (Контроль-Ц)**	0,628	0,101	
QTc по формуле Базетта, мс			
Контроль	305,5 (246,5; 353,0)	271,7 (255,2; 285,8)	0,249
Левифлоксацин	285,8 (274,7; 313,8)	305,1 (282,8; 306,4)	0,735
Ципрофлоксацин	298,5 (268,3; 335,4)	306,2 (285,8; 319,8)	0,398
p (Контроль-Л)**	0,628	0,073	
p (Контроль-Ц)**	0,836	0,022*	
QTc по формуле Фредерика, мс			
Контроль	242,3 (201,7; 282,0)	219,1 (201,1; 225,3)	0,683
Левифлоксацин	229,3 (214,1; 250,7)	241,4 (212,5; 249,3)	1,000
Ципрофлоксацин	231,9 (205,2; 257,5)	241,4 (225,3; 248,5)	1,000
p (Контроль-Л)**	0,628	0,101	
p (Контроль-Ц)**	0,836	0,022*	

Примечание: *p < 0,050, статистически значимое различие; **сравнение двух групп (Ц – ципрофлоксацин, Л – левифлоксацин), критерий Манна – Уитни; ***сравнение двух последовательных измерений, Критерий Вилкоксона.

Ципрофлоксацин вызывал удлинение интервала QTc, рассчитанного по обеим формулам, по сравнению с контролем. Медиана QTc по Базетту на фоне применения ципрофлоксацина была выше на 34,4 мс, чем в контрольной группе (p = 0,022), QTc по Фредерику – на 22,3 мс (p = 0,022). Медианы QTc по Базетту и Фредерику на фоне применения левифлоксацина превышали значения в контрольной группе на 33,4 и 22,3 мс соответственно, однако различия не достигли статистической значимости (p = 0,073 и 0,101 соответственно).

Обнаружено статистически значимое укорочение медианы зубца P после экспозиции ципрофлоксацина по сравнению с исследованием, проведенным до введения препарата, на 15 мс.

ОБСУЖДЕНИЕ

Удлинение QTc может являться проявлением кардиотоксичности фторхинолонов. Пролонга-

ция QT происходит за счет действия на калиевые каналы быстрого компонента тока внешнего выпрямления IKr посредством взаимодействия с ароматическими аминокислотными остатками домена S6 α-субъединицы (HERG) канала IKr [12–14], в результате чего происходит замедление 3-й фазы потенциала действия и удлинение реполяризации мембраны клеток, что электрокардиографически проявляется пролонгацией интервалов QT и QTc. В настоящей работе удлинение QTc было экспериментально подтверждено при использовании ципрофлоксацина. Разное время реполяризации в отдельных группах кардиомиоцитов является субстратом для реализации аритмогенного механизма re-entry и может быть более значимым при гипокалиемии и гипоксии миокарда [12]. Таким образом, удлинение интервала QT может стать причиной развития вентрикулярных аритмий, в том числе тахикардии по типу «пируэт» [1, 12, 14].

Метаанализ [4] показал связь между применением фторхинолонов и повышением отношения шансов развития аритмий до 1,87 (95 % доверительный интервал (ДИ): 1,22–2,87, $p < 0,050$), инфаркта миокарда до 1,19 (95 % ДИ: 1,02–1,38, $p < 0,050$), сердечно-сосудистой смертности до 1,71 (95 % ДИ: 1,39–2,09, $p < 0,050$).

Риски развития кардиотоксического действия различаются между фторхинолоновыми препаратами. Многие работы свидетельствуют, что левофлоксацин способен оказывать более сильный кардиотоксический эффект, чем ципрофлоксацин [2, 14–18]. По данным FDA с 1996 по 2001 г. частота желудочковой тахикардии по типу «пируэт», связанной с применением гатифлоксацина и левофлоксацина, была соответственно в 90 и 18 раз больше, чем при приеме ципрофлоксацина [2]. В метаанализе [14] показано повышение относительного риска серьезных аритмий при использовании гатифлоксацина (6,27 (95 % ДИ: 3,11–12,66, $p < 0,001$)), моксифлоксацина (4,20 (95 % ДИ: 1,91–9,27, $p < 0,001$)) и левофлоксацина (1,41, (95 % ДИ: 1,16–1,70, $p < 0,001$)). Применение ципрофлоксацина не ассоциировалось со статистически значимым повышением относительного риска аритмогенеза (1,73 (95 % ДИ: 0,89–3,37, $p = 0,1$)) [14].

Между тем в настоящей работе кардиотоксический эффект в виде замедления реполяризации миокарда желудочков и ускорения предсердного проведения был экспериментально вызван только при использовании ципрофлоксацина, но не левофлоксацина, что не противоречит данным литературы. В некоторых фармакоэпидемиологических исследованиях показано, что частота развития аритмий на фоне приема ципрофлоксацина не ниже, чем при использовании левофлоксацина. Метаанализ [4] не выявил различия риска развития аритмий между левофлоксацином и ципрофлоксацином: отношение шансов составило 1,24 (95 % ДИ: 0,79–1,95, $p > 0,050$). Национальное когортное исследование Кореи показало отсутствие ассоциации применения ципрофлоксацина и левофлоксацина с риском желудочковых аритмий [19]. При анализе частоты развития аритмий у пациентов

амбулаторного звена, принимавших фторхинолоны, самая высокая частота серьезных аритмий была ассоциирована с приемом гатифлоксацина, моксифлоксацина и ципрофлоксацина, а левофлоксацин вызывал аритмии с меньшей частотой [20].

Укорочение зубца Р у получавших ципрофлоксацин кроликов предположительно свидетельствует о повышении возбудимости миокарда предсердий, что соответствует предполагаемому механизму развития кардиотоксического эффекта фторхинолонов [1, 15]. Укорочение зубца Р может свидетельствовать о нарушении предсердного проведения. Описан клинический случай пароксизмальной фибрилляции предсердий, вызванной лечением инфекции мочевыводящих путей ципрофлоксацином 1000 мг/сутки в течение 4 суток [21]. В статье [22] представлен клинический случай развития клинически значимой брадикардии на фоне применения ципрофлоксацина.

В связи с тем, что исследование проводилось на небольшой группе кроликов без сердечно-сосудистой патологии, результаты не могут быть напрямую экстраполированы на пациентов, особенно входящих в группу высокого риска развития вентрикулярных нарушений ритма. Тем не менее вызванная экспериментально кардиотоксичность фторхинолонов еще раз доказывает необходимость мониторинга ЭКГ у пациентов, получающих данные препараты, особенно при наличии факторов сердечно-сосудистого риска. Полученная модель позволяет продолжить исследования механизмов развития кардиотоксического действия фторхинолонов и способов их профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение ципрофлоксацина кроликам в дозе 150 мг/кг/сут. в течение 14 дней позволило вызвать кардиотоксический эффект, проявляющийся в удлинении расчетного значения QTc и укорочении зубца Р.

Использование левофлоксацина у кроликов в дозе 150 мг/кг/сут. в течение 14 дней не привело к значимому изменению электрокардиографических параметров.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г. Кардиотоксические свойства фторхинолонов и бедаквилина. Туберкулез и болезни легких 2019;97(4):56–62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>.
2. Mozhokina GN, Samoylova AG. Cardiac toxicity of fluoroquinolones and bedaquiline. Tuberculosis Lung Diseases 2019;97(4):56–62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-4-56-62>.
3. Frothingham R. Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin. Pharmacotherapy 2001;21(12):1468–1472. <http://doi.org/10.1592/phco.21.12.1468.34482>.
4. Stancampiano FF, Palmer WC, Getz TW et al. Rare incidence of ventricular tachycardia and torsades de pointes in hospitalized patients with prolonged qt who later received levofloxacin: A retrospective study. Mayo Clin Proc 2015;90(5):606–612. <http://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.02.011>.
5. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A et al. Fluoroquinolones and cardiovascular risk: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. Drug Saf 2019;42(4):529–538. <http://doi.org/10.1007/s40264-018-0751-2>.
6. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Ограничения на применение фторхинолонов при неосложненных инфекциях и проблемы безопасности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017;19(3):208–213. Ushkalova EA, Zyryanov SK. Fluoroquinolone use restrictions in patients with uncomplicated infections and safety issues. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy = Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya 2017;19(3):208–213. (In Russ.).
7. 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. <http://doi.org/10.1080/14740338.2018.1520837>.
8. Маркова Е.В., Батурин С.А., Пономарев И.А. с соавт. Экспериментальная оценка влияния фторхинолонов на интервал QT у кроликов. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы V Международной научно-практ. конф. (Екатеринбург, 9–10 апреля 2020). 2020;3:545–550. URL: http://elib.usma.ru/bitstream/usma/3487/1/USMU_Sbornik_statei_2020_3_131.pdf. Markova EV, Baturin SA, Ponomarev IA et al. Experimental evaluation of the fluoroquinolones effect on the QT interval in rabbits. Current Issues of Modern Medical Science and Public

- Health: Proceedings of the V International Scientific-Practical Conference (Ekaterinburg, April 9-10, 2020). 2020;3:545–550. (In Russ.) URL: http://elib.usma.ru/bitstream/usma/3487/1/USMU_Sbornik_statei_2020_3_131.pdf
8. Гуськова Т.А., Хохлов А.Л., Романов Б.К. с соавт. Безопасность лекарств: от доклиники к клинике. М. ; Ярославль : ООО «Аверс Плюс», 2018. 275 с. Gus'kova TA, Hohlov AL, Romanov BK et al. Drug safety: from preclinic to clinic. Moskva ; Jaroslavl': Aver pljus, 2018. 275 p. (In Russ).
9. Förster C, Schwabe R, Lozo E et al. Quinolone-induced arthropathy: exposure of magnesium-deficient aged rats or immature rats, mineral concentrations in target tissues and pharmacokinetics. Arch Toxicol 1997;72(1):26–32. <http://doi.org/10.1007/s002040050464>.
10. Stahlmann R, Förster C, Shakibaei M et al. Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical to quinolone-induced arthropathy. Antimicrob Agents Chemother 1995;39(9):2013–2018. <http://doi.org/10.1128/AAC.39.9.2013>.
11. Pfister K, Mazur D, Vormann J, Stahlmann R. Diminished ciprofloxacin-induced chondrotoxicity by supplementation with magnesium and vitamin E in immature rats. Antimicrob Agents Chemother 2007;51(3):1022–1027. <http://doi.org/10.1128/AAC.01175-06>.
12. Abo-Salem E, Fowler JC, Attari M et al. Antibiotic-induced cardiac arrhythmias. Cardiovasc Ther 2014;32(1):19–25. <http://doi.org/10.1111/1755-5922.12054>.
13. Сычев И.Н., Федина Л.В., Сычев Д.А. Антибактериальная терапия в условиях полипрагматизации: курс на безопасность. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2021;23(4):367–373. <http://doi.org/10.36488/cmasc.2021.4.367-373>. Sychev IN, Fedina LV, Sychev DA. Antibiotic therapy under polypragmatic conditions: a course to safety. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy = Klinicheskaa Mikrobiologia i Antimikrobnaya Himioterapiya 2021;23(4):367–373. (In Russ.). <http://doi.org/10.36488/cmasc.2021.4.367-373>.
14. Liu X, Ma J, Huang L et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017;96(44):e8273. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000008273>.
15. Stahlmann R, Lode H. Toxicity of quinolones. Drugs 1999;58(2):37–42. <http://doi.org/10.2165/00003495-199958002-00007>.
16. Iannini PB. Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval. Expert Opin Drug Saf 2002;1(2):121–128. <http://doi.org/10.1517/14740338.1.2.121>.
17. Owens RC Jr. QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance. Drugs 2004;64(10):1091–1124. <http://doi.org/10.2165/00003495-200464100-00005>.
18. Poluzzi E, Raschi E, Motola D et al. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. Drug Saf 2010;33(4):303–314. <http://doi.org/10.2165/11531850-000000000-00000>.
19. Cho Y, Park HS. 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. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020974>.
20. Lapi F, Wilchesky M, Kezouh A et al. Fluoroquinolones and the risk of serious arrhythmia: a population-based study. Clin Infect Dis 2012;55(11):1457–1465. <http://doi.org/10.1093/cid/cis664>.
21. Keivanidou A, Arnaoutoglou C, Krommydas A et al. Ciprofloxacin induced acquired long QT syndrome in a patient under class III antiarrhythmic therapy. Cardiol J 2009;16(2):172–174.
22. Sanchez AC, Chohan M, Olatunde O, White C. A rare case of ciprofloxacin-induced bradycardia recognized by a smartwatch. J Investig Med High Impact Case Rep 2022;10:23247096211069761. <http://doi.org/10.1177/23247096211069761>.

Сведения об авторах:

Надежда Владимировна Изможерова – доктор медицинских наук, доцент;
Виктор Михайлович Бахтин – аспирант;
Анастасия Андреевна Яковлева – студент;
Михаил Александрович Башинджагян – студент;
Егор Александрович Макаров – студент;
Ксения Алексеевна Кабанова – студент

Information about the authors

Nadezhda V. Izmozherova – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;
Viktor M. Bakhtin – Postgraduate student;
Anastasia A. Yakovleva – Student;
Mikhail A. Bashindzhagyan – Student;
Egor A. Makarov – Student;
Ksenia A. Kabanova – Student

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Выполнение работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (заседание № 2, 25.10.2019 г.).

Ethics approval. The performance of the work was approved by the local ethical committee of the Ural State Medical University (session № 2, 25.10.2019).

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 23.05.2022; одобрена после рецензирования 06.10.2022; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 23.05.2022; approved after reviewing 06.10.2022; accepted for publication 06.02.2023.