

Коллагенассоциированные побочные эффекты фторхинолонов: аневризма и расслоение аорты (систематический обзор)

М.В. Леонова✉

Клиническая фармакология – филиал ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия
МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Москва, Россия

Аннотация

Известно, что фторхинолоны вызывают развитие коллагенассоциированных побочных эффектов – тендопатий – и риск разрыва сухожилия и отслоения сетчатки, что связано с повреждающим действием и деградацией коллагена I и III типа. Аорта содержит до 80–90% коллагена I и III типа, что потенциально может влиять на развитие аортопатий при использовании фторхинолонов. С 2015 г. стали появляться первые публикации результатов исследований о коллагенассоциированном влиянии фторхинолонов на развитие аневризмы и расслоение аорты, называемых аортопатией. В статье представлен систематический обзор наблюдательных исследований и 5 метаанализов, изучавших случаи развития нового побочного эффекта фторхинолонов. Показаны абсолютная частота данного побочного эффекта 1,1% и вдвое повышенный относительный риск (ОР) развития аневризмы/расслоения аорты (ОР 2,04–2,23), аневризмы аорты (ОР 1,74–2,83) и расслоения аорты (ОР 1,88–2,79). При анализе возрастных подгрупп увеличение риска аневризмы/расслоения аорты отмечалось уже с 35 лет и было более значительным у пожилых пациентов (старше 65 лет). Изучение длительности курсового применения фторхинолонов (3–14 дней или >14 дней) проведено в двух исследованиях и выявило повышение риска аневризмы/расслоения аорты по мере увеличения продолжительности терапии фторхинолоном (ОР 1,72 против ОР 1,92). Риск развития фторхинолон-ассоциированной аортопатии был самым высоким в течение первых 30 дней после применения фторхинолонов и несколько снижился в течение 60–90 дней после курса. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) подтвердило эти данные во время анализа случаев аневризмы/расслоения аорты на фоне применения фторхинолонов. Международные регуляторные органы (FDA и Европейское агентство по лекарственным средствам) анонсировали официальные документы с предупреждением об увеличении частоты редких, но серьезных случаев расслоения аорты или разрывов аневризмы аорты на фоне перорального применения фторхинолонов. Фторхинолоны не следует назначать пациентам с повышенным риском, если нет других доступных вариантов лечения. К категории повышенного риска относятся пациенты с анамнезом аневризмы аорты или других кровеносных сосудов, высоким кровяным давлением и пожилые люди.

Ключевые слова: фторхинолоны, побочные эффекты, коллаген, аневризма аорты, расслоение аорты, аортопатия, метаанализ

Для цитирования: Леонова М.В. Коллагенассоциированные побочные эффекты фторхинолонов: аневризма и расслоение аорты (систематический обзор). *Consilium Medicum*. 2022;24(1):66–70. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201380

REVIEW

Collagen-associated side effects of fluoroquinolones: aneurysm and aortic dissection (systematic review)

Marina V. Leonova✉

Clinical Pharmacology – branch of the Scientific Center of Biomedical Technologies, Moscow, Russia
Association of Clinical Pharmacologists, Moscow, Russia

Abstract

Well known for fluoroquinolones cause the development of collagen-associated side effects – tendopathies – with the risk of tendon rupture and retinal detachment, which is associated with the damaging effect and degradation of type I and type III collagen. The aorta is also rich in collagen type I and type III up to 80–90%, which has the potential to play a role in the development of aortopathies in cases of fluoroquinolone use. Since 2015, the first publications of research results on the collagen-associated effect of fluoroquinolones on the development of aneurysm and aortic dissection, often called aortopathy, began to appear. A systematic review of observational studies and 5 meta-analyses of the development of a novel side effect of fluoroquinolones is presented. An absolute incidence of this side effect of 1.1% and a twofold increased relative risk of developing aneurysm/aortic dissection (RR 2.04–2.23), aortic aneurysm (RR 1.74–2.83), and aortic dissection (RR 1.88–2.79). When analyzing age subgroups, an increase in the risk of aneurysm/aortic dissection was noted already from the age of 35 years and was more significant in elderly patients (over 65 years). Analysis of the course duration of fluoroquinolone use (3–14 days or >14 days) was carried out in two studies and showed an increase in the risk of aneurysm/aortic dissection with increasing duration of fluoroquinolone therapy (RR 1.72 versus RR 1.92). The risk of developing a fluoroquinolone-associated aortopathy was highest during the first 30 days after the course use of fluoroquinolones, with a slight decrease within 60–90 days after the course. The signal was confirmed by the FDA pharmacovigilance system (USA) during the analysis of cases of aneurysm/aortic dissection against the background of fluoroquinolones use. International regulatory authorities (FDA and EMA) have announced official documents warning of an increased incidence of rare but serious cases of aortic dissection or ruptured aortic aneurysm with oral fluoroquinolones. Fluoroquinolones should not be given to patients at increased risk unless other treatment options are available. The increased risk category includes patients with a history of aortic or other blood vessel aneurysm, high blood pressure, and the elderly.

Keywords: fluoroquinolones, side effects, collagen, aortic aneurysm, aortic dissection, aortopathy, meta-analysis

For citation: Leonova MV. Collagen-associated side effects of fluoroquinolones: aneurysm and aortic dissection (systematic review). *Consilium Medicum*. 2022;24(1):66–70. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201380

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Леонова Марина Васильевна** – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клин. фармаколог филиала «Клиническая фармакология» ФГБУН НЦБМТ, член МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

✉ **Marina V. Leonova** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Clinical Pharmacology – branch of the Scientific Center of Biomedical Technologies, Association of Clinical Pharmacologists. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114; Scopus ID: 7004151126

Введение

Фторхинолоны – одни из наиболее часто используемых антибиотиков во всем мире. Их применяют в лечении широкого спектра инфекций, включая инфекции мочевыводящих и дыхательных путей, кожи, костей и суставов. Обычно их назначают терапевты и семейные врачи, узкие специалисты и хирурги. Популярность фторхинолонов определяется широким антибактериальным спектром и бактерицидным действием, а также благоприятными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками, такими как высокая биодоступность при пероральном введении, хорошее проникновение в ткани, длительный период полувыведения. Однако результаты фармаконадзора, наблюдательных исследований и систематических обзоров показали, что применение фторхинолонов связано с развитием коллагенассоциированных побочных эффектов, включая разрыв сухожилия и отслоение сетчатки.

Известно, что фторхинолоны вызывают развитие тендинопатий с возможным разрывом сухожилия [1, 2]. По данным систематического обзора 16 исследований (2013 г.) относительный риск (ОР) травмы сухожилий на фоне применения фторхинолонов варьировал в диапазоне от 1,1 до 7,1 [1]. В метаанализе 2019 г., объединившем 15 исследований, установлено, что лечение фторхинолонами связано со статистически значимо высоким риском тендинита ахиллова сухожилия (ОР 3,95; $p < 0,001$), разрыва ахиллова сухожилия (ОР 2,52; $p < 0,001$) и повышенным риском любых повреждений сухожилий (ОР 1,98; $p < 0,001$) [2]. В связи с повышенным риском разрыва сухожилий на фоне приема фторхинолонов Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 2008 г. выпустило предупреждение о риске осложнений со стороны сухожилий, связанных с применением фторхинолонов [3].

Выделяют несколько механизмов развития тендинопатий, связанных с фторхинолоном, причем главным образом со стороны коллагена I типа, включая окислительное повреждение, вызванное структурными и функциональными изменениями фермента каталазы [4], а также активацию матриксных металлопротеиназ в сухожилиях, ведущую к деградации коллагена [5].

Есть отдельные сообщения в наблюдательных и фармакоэпидемиологических исследованиях о связи применения фторхинолонов с риском развития отслоения сетчатки, но 2 метаанализа не привели убедительных доказательств в эту пользу. При этом абсолютный риск отслоения сетчатки при пероральном лечении фторхинолоном оценивается от 1,5 до 4,85 на 1 млн назначений [6, 7]. Другой тропизм действия фторхинолонов на определенный тип коллагена в ткани сетчатки может объяснять отсутствие убедительных доказательств отслоения сетчатки на фоне применения фторхинолонов. В частности, коллаген II типа может быть доминирующим в витреоретинальных тканях коллагена и адгезии сетчатки [8], тогда как в сухожилиях до 90% преобладает коллаген I типа.

Коллагениндуцированная аневризма аорты и расслоение аорты, связанные с применением фторхинолонов

В аорте содержится до 80–90% коллагена I и III типа [9]. Заболевания аорты, включая аневризму и расслоение, относятся к дегенеративным заболеваниям, связанным с изменениями в содержании и структуре коллагена [10]. Они могут затрагивать как проксимальную часть аорты (тип А), так и дистальную часть аорты за пределами дуги аорты (тип В). Расслоение аорты и аневризма могут иметь серьезные и опасные для жизни последствия, включая внезапную смерть, если не диагностировать и не лечить на ранней стадии.

Аневризма аорты и расслоение аорты – редкие явления. По данным когортных исследований, частота раз-

вития аневризмы аорты среди европейцев составляет 9,1–16,3/100 тыс. случаев на пациента в год [11, 12], а частота расслоения аорты – 2,9/100 тыс. в год [13]. Несмотря на их низкую частоту, аневризма и расслоение аорты считаются наиболее серьезными коллагениндуцированными побочными эффектами и приводят к жизнеугрожающим состояниям, таким как разрыв аневризмы или острое расслоение аорты. При этом смертность может существенно увеличиваться от 4,2% при плановом хирургическом вмешательстве при аневризме аорты до 55% при разрыве аневризмы [12].

Учитывая высокий риск летального исхода от аневризмы или расслоения аорты и широкое использование фторхинолонов, изучение связи между фторхинолонами и развитием коллагениндуцированной аортопатии представляет особый клинический интерес. В 2015 г. стали появляться первые публикации результатов когортных исследований о коллагенассоциированном влиянии фторхинолонов на развитие аневризмы и расслоения аорты, часто называемого аортопатией.

Так, в первом крупном популяционном когортном исследовании ($n=1\,744\,360$) в Канаде в период наблюдения с 1997 по 2012 г. 657 950 (38%) пожилых пациентов старше 65 лет получали фторхинолон (ципрофлоксацин – примерно в 50% случаев, норфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин). Лечение составило 22 380 515 дней [14]. Первичные критерии оценки включали тяжелые коллагенассоциированные побочные эффекты, определяемые как разрывы сухожилий, отслоение сетчатки и аневризмы аорты, возникшие во время и в течение 30 дней после курса лечения фторхинолонами и диагностированные в стационаре. Выявлено 37 338 (2,1%) случаев разрыва сухожилий, 3246 (0,2%) – отслоения сетчатки и 18 391 (1,1%) случай аневризмы аорты.

Частота развития тяжелых коллагенассоциированных эффектов была статистически значимо выше в группе, где пациенты получали фторхинолоны, чем в контрольной группе: 0,82/100 человеко-лет против 0,26/100 человеко-лет ($p < 0,001$) для разрыва сухожилий, 0,35/100 человеко-лет против 0,13/100 человеко-лет ($p < 0,001$) для аневризмы аорты, 0,03/100 человеко-лет против 0,02/100 человеко-лет, ($p=0,003$) для отслоения сетчатки. Средний период до развития побочного эффекта, связанного с приемом фторхинолона, составил $18 \pm 24,5$ дня, 19 дней прошло до развития разрыва сухожилия и 20 дней – до развития аневризмы аорты и отслоения сетчатки. Скорректированный ОР разрыва сухожилия и аневризмы аорты на фоне приема фторхинолонов оказался вдвое повышен и составил 2,40 (95% доверительный интервал – ДИ 2,24–2,57; $p < 0,001$) и 2,24 (ДИ 2,02–2,49; $p < 0,001$). При отслоении сетчатки ОР был ниже: 1,47 (ДИ 1,08–2,00). Таким образом, было установлено развитие коллагенассоциированного побочного эффекта фторхинолонов в виде аневризмы аорты, который ранее не был известен.

В 2017 г. был опубликован первый систематический обзор и метаанализ по оценке побочного действия фторхинолонов, выражавшегося в виде развития аневризмы и расслоения аорты [15]. В метаанализ было включено 2 наблюдательных исследования с общим числом пациентов более 3,5 млн. Результаты показали, что пациенты, принимавшие фторхинолоны, имели более чем в 2 раза высокий риск аневризмы и расслоения аорты по сравнению с лицами, не принимавшими фторхинолоны (ОР 2,25, ДИ 2,03–2,49 и ОР 2,79, ДИ 2,31–3,37 соответственно). Однако абсолютный риск данного побочного эффекта фторхинолонов невелик, и число больных, которых требуется пролечить определенным препаратом, чтобы получить клинический эффект у 1 пациента (Number Needed to Treat to Harm – NNT), составляет 618 (в сравнении с NNT 178 для случаев разрыва сухожилий). С тех пор на эту тему опубликованы

Таблица 1. Результаты метаанализов наблюдательных исследований по оценке риска развития фторхинолон-ассоциированной аневризмы и расслоения аорты

Авторы, год	Количество исследований	Число пациентов	ОР (ДИ)	NNT
S. Singh и соавт., 2017 [15]	2	>3 500 000	2,25 (2,03–2,49) – аневризма; 2,79 (2,31–3,37) – расслоение	618
P. Rawla и соавт., 2019 [16]	4	>2 600 000	2,14 (1,93–2,36) – аневризма/расслоение; 2,23 (2,01–2,45) – аневризма; 1,88 (0,11–3,65) – расслоение	–
A. Noman и соавт., 2019 [17]	3	941 639	2,04 (1,67–2,48) – аневризма/расслоение	1376
X. Dai и соавт., 2020 [18]	5	2 829 385	2,23 (1,80–2,77) – аневризма/расслоение; 1,74 (1,13–2,66) – аневризма; 2,07 (1,33–3,21) – расслоение	1301
A. Latif и соавт., 2020 [19]	6	>2 600 000	2,11 (1,62–2,75) – аневризма/расслоение; 2,83 (2,02–3,95) – аневризма; 1,99 (1,23–3,06) – расслоение	–
X. Yu и соавт., 2020 [20]	3	2 633 685	2,20 (1,92–2,52) аневризма/расслоение	–

Таблица 2. Сигналы аневризмы и расслоения аорты, ассоциированных с фторхинолонами [22]

Препарат	Число пациентов	Аневризма аорты; ОР (ДИ)	Число пациентов	Расслоение аорты; ОР (ДИ)
Ципрофлоксацин	31	2,31 (1,62–3,29)*	7	1,40 (0,66–2,94)
Левифлоксацин	70	5,03 (3,97–6,38)*	17	3,26 (2,02–5,26)*
Моксифлоксацин	27	4,18 (2,86–6,11)*	4	1,66 (0,62–4,42)
Цефуроксим (контроль)	3	1,68 (0,54–5,23)	1	1,51 (0,21–10,72)

*Сигнал подтвержден.

результаты новых крупных исследований и метаанализов с более детальной оценкой влияющих факторов, дозы и длительности курса лечения фторхинолонами.

Метаанализ P. Rawla и соавт. включал 4 наблюдательных исследования с участием более 2,6 млн пациентов [16]. Оценивали комбинированный эффект развития аневризмы/расслоения аорты и в период до 60 дней после курса фторхинолонов. Результаты выявили значительное повышение комбинированного риска развития аневризмы/расслоения аорты (скорректированный ОР 2,14, ДИ 1,93–2,36), риск развития аневризмы аорты (ОР 2,23, ДИ 2,01–2,45) и расслоения аорты (ОР 1,88, ДИ 0,11–3,66). У женщин отмечен более выраженный риск развития аневризмы/расслоения аорты, чем у мужчин (ОР 1,87 против ОР 1,58 соответственно). В анализе возрастных подгрупп увеличение риска аневризмы/расслоения аорты было более значительным у пожилых пациентов в сравнении с молодыми (ОР 1,72 против ОР 1,47 соответственно). В двух исследованиях изучали длительность курсового применения фторхинолонов (3–14 дней или >14 дней) и выявили повышение риска аневризмы/расслоения аорты по мере увеличения продолжительности терапии фторхинолоном (ОР 1,72 против ОР 1,92). Кроме того, риск развития фторхинолон-ассоциированной аортопатии был самым высоким в течение первых 60 дней после применения фторхинолонов, чем в более отдаленный период – до 365 дней (ОР 1,75 против 1,19 соответственно).

Другие метаанализы, включавшие от 3 до 6 наблюдательных исследований, также подтвердили удвоение ОР развития фторхинолон-ассоциированной аневризмы и расслоения аорты (табл. 1) [17–20]. В метаанализе X. Yu и соавт. выявили увеличение риска развития аневризмы/расслоения аорты у пожилых людей: ОР 1,72 для возрастной группы >65 лет против ОР 1,58 для возрастной группы <65 лет [20]. Анализ сроков развития побочного эффекта после использования фторхинолонов позволил четко проследить времязависимое развитие аневризмы/расслоения аорты: наибольший риск приходился на период <30 дней (ОР 2,24) и постепенно уменьшался в период 30–60 дней (ОР 2,02) и в период 60–365 дней (ОР 1,74) [21].

После первых сообщений о фторхинолон-ассоциированном побочном эффекте FDA в мае 2017 г. опубликовало заявление, в котором сообщалось, что подтвержденных данных об этом нет [21]. В дальнейшем комитет по побочным эффектам инициировал анализ сигналов о случаях аневризмы или расслоения аорты на фоне приема фторхинолонов. Данные за период с 2004 по 2016 г. о действии трех фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина) были получены с помощью системы фармаконадзора Adverse Event Reporting System FDA; отрицательным контролем был выбран цефуроксим [22].

Было обнаружено 2713 случаев аневризмы и 1008 случаев расслоения аорты, из них 128 сигналов аневризмы и 28 сигналов расслоения аорты на фоне применения фторхинолонов (в контроле – 3 и 1 случай соответственно). С помощью фундаментальных аналитических методов фармаконадзора был рассчитан ОР развития аневризмы/расслоения аорты, связанный с применением фторхинолонов (табл. 2). Результаты показали, что риск развития аневризмы и число случаев ее возникновения были существенно выше, чем риск и случаи расслоения аорты. Для всех трех фторхинолонов был подтвержден риск развития аневризмы, а для левофлоксацина – риск расслоения аорты. Анализ влияния пути введения фторхинолонов выявил большую вероятность развития этих побочных эффектов при пероральном приеме в сравнении с внутривенным введением.

Таким образом, анализ данных системы фармаконадзора FDA показал, что использование фторхинолонов связано с повышенным риском аневризмы или расслоения аорты.

В 2018 г. FDA опубликовало предупреждение, что «фторхинолоновые антибиотики могут увеличивать частоту редких, но серьезных случаев разрывов аорты, называемых расслоением аорты или разрывами аневризмы аорты, могут привести к опасному кровотечению или даже смерти. Они могут возникать при системном применении фторхинолонов, вводимых перорально или в виде инъекций. Фторхинолоны не следует назначать пациентам с повышенным риском, только если нет других доступных вариантов лечения. К людям с повышенным риском относятся те, у кого в анамнезе были закупорки или аневризмы аорты или других кровеносных сосудов, высокое кровяное давление, определенные генетические нарушения, которые включают изменения кровеносных сосудов, и пожилые люди» [23].

В 2018 г. из административной базы был опубликован ретроспективный анализ данных 22 млн госпитализированных взрослых в США за период с 2009 по 2015 г. [24]. В анализ включили 99 818 госпитализированных пациентов с аневризмой/расслоением аорты и 338 пациентов с синдромом Марфана и аневризмой/расслоением аорты; из этой группы 6% были госпитализированы в связи с расслоением аорты. Фторхинолоны назначили 20% пациентов, в том числе 18% лиц с расслоением аорты и 12% пациентов, госпитализированных для пластики аорты в связи с аневризмой/расслоением аорты. Анализ последней подгруппы

пациентов показал, что частота применения фторхинолонов до вмешательства пластики аорты была значительно выше, чем во время или после операции (19% против 11%, $p < 0,001$). Значительная часть пациентов с аневризмой/расслоением аорты подвергалась терапии фторхинолонами во время госпитализаций в связи с наличием инфекций (пневмонии, мочевого инфекции), что увеличивало риск возникновения побочного эффекта.

В ответ на эти дополнительные доказательства Комитет по оценке рисков фармаконадзора Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMEA) опубликовал официальное предупреждение, высказавшись против использования фторхинолонов у пациентов с диагностированными аневризмой/расслоением аорты или состояниями, предрасполагающими к развитию аневризмы [25].

Одно из последних исследований оценки риска развития аневризмы аорты, связанной с применением фторхинолонов, проведено в США на основе анализа когорты 27 827 254 взрослых пациентов (до 64 лет), у которых ранее не было аневризмы или расслоения аорты [26]. С 2005 по 2017 г. выявлено 47 596 545 эпизодов назначения антибиотиков, из которых 19% были фторхинолоны и 81% – антибиотики сравнения (амоксциллин-клавуланат, азитромицин, цефалексин, клиндамицин и сульфаметоксазол/триметоприм). Оценивали частоту случаев развития аневризмы аорты в течение 90 дней после применения антибиотиков. Так, частота вновь диагностированной аневризмы аорты составляла 7,5 случая на 10 тыс. назначений фторхинолонов по сравнению с 4,6 случая на 10 тыс. назначений антибиотиков сравнения.

Применение фторхинолонов было связано с повышенным скорректированным риском образования аневризмы (ОР 1,20, ДИ 1,17–1,24), в частности аневризмы брюшной аорты (ОР 1,31, ДИ 1,25–1,37), аневризмы подвздошной артерии (ОР 1,60, ДИ 1,33–1,91) и других артерий брюшной полости (ОР 1,58, ДИ 1,39–1,79), а также более высоким риском пластики аневризмы (ОР 1,88, ДИ 1,44–2,46). Стратификация по возрасту выявила, что риск развития аневризмы аорты повышается с 35 лет: ОР 0,99 – для возраста 18–34, ОР 1,18 – для возраста 35–49, ОР 1,24 – для возраста 50–64. Таким образом, данное исследование подтвердило повышенный риск аневризмы аорты на фоне применения фторхинолонов даже в более молодом возрасте без анамнеза данного заболевания.

Механизмы фторхинолон-ассоциированной аневризмы аорты и расслоения аорты

Существуют предполагаемые биологические механизмы, с помощью которых фторхинолоны могут усиливать развитие аневризм и расслоение аорты. Они близки к тем, которые участвуют в разрыве сухожилия.

Фторхинолоны, как известно, оказывают неблагоприятное воздействие на коллагеновые структуры, индуцируя матриксную металлопротеиназу, что является одним из возможных механизмов повышения риска аневризмы и расслоения аорты.

Известно, что матриксные металлопротеиназы играют роль в патогенезе аневризм аорты. Протеолитическая активность матриксных металлопротеиназ, в частности матриксной металлопротеиназы-2 и металлопротеиназы-9, доказала свою роль в индукции аневризмы аорты в экспериментах на мышцах [27]. Матриксные металлопротеиназы также влияют на развитие аневризмы аорты у людей через деградацию коллагеновых фибрилл [28]. В экспериментальном исследовании на мышшиной модели умеренной спорадической аневризмы и расслоения аорты, подвергшейся воздействию ципрофлоксацина, была показана повышенная восприимчивость к расслоению и разрыву аорты в виде повышенной фрагментации эластичных во-

локон и повреждения клеток с параллельным снижением экспрессии и активности лизилоксидазы, повышенными уровнями и активностью металлопротеиназ, которые подавляли пролиферацию клеток и вызывали их гибель [29].

При этом у контрольных мышей ципрофлоксацин не вызывал развитие спонтанной аневризмы аорты. Лечение ципрофлоксацином культивированных гладкомышечных клеток аорты снижает уровни белков экстрацеллюлярного матрикса, включая тропоэластин, коллаген и лизилоксидазу. Роль внутриклеточного фермента лизилоксидазы связана с окислением остатков лизина в эластине и коллагене и образованием ковалентных поперечных связей, что обеспечивает участие в сборке и стабилизации эластичных волокон [30]. Показано, что активность лизилоксидазы играет важную роль в поддержании целостности стенки аорты, а снижение активности фермента предрасполагает к развитию аневризмы и расслоения аорты [31].

В другом небольшом исследовании после обработки культивируемых клеток гладких мышц аорты человека ципрофлоксацином в терапевтической концентрации 5 нг/мл выявлено значительное увеличение общей активности матричных металлопротеиназ в 2,2 раза ($p < 0,05$) [32]. Кроме того, ципрофлоксацин ингибирует пролиферацию клеток и индуцирует апоптоз в различных клетках, включая тендоциты, что приводит к индукции цитотоксичности. Эти данные нашли подтверждение в эксперименте *in vivo* у мышей, в котором ципрофлоксацин индуцировал гибель культивируемых гладкомышечных клеток аорты [29].

Заключение

Проведенные за последние 5 лет наблюдательные исследования выявили новый коллагенассоциированный побочный эффект фторхинолонов – развитие аневризмы или расслоения аорты – и установили, что их возникновение связано с использованием фторхинолонов. В нескольких метаанализах и системах фармаконадзора данный побочный эффект фторхинолонов был подтвержден и показал повышение ОР более чем вдвое.

Несмотря на относительную редкость, но серьезность неблагоприятного исхода случаев аневризмы/расслоения аорты в популяции, такое значимое повышение риска на фоне применения фторхинолонов может вызывать опасения. В исследованиях на больших когортах пациентов изучались факторы, предрасполагающие к увеличению ОР, в том числе клинические и фармакотерапевтические. Так, риск возрастает с возрастом пациентов, причем начиная с 35 лет, и наиболее высокий риск выявлен у пожилых больных старше 65 лет; риск возрастает при наличии в анамнезе данного состояния и других заболеваний соединительной ткани (синдрома Марфана). Наиболее значимыми фармакотерапевтическими факторами, повышающими риск развития аневризмы/расслоения аорты, являются пероральное применение фторхинолонов, длительность курса > 14 дней, повторные курсы (для случаев расслоения аорты); наиболее опасным периодом для развития данного побочного эффекта следует считать первые 30 дней после применения антибиотиков.

Коллагенассоциированный эффект фторхинолонов в виде аневризмы/расслоения аорты с учетом представленных доказательств был признан EMEA и FDA, и в 2018 г. были анонсированы официальные документы с предупреждением о риске развития фторхинолон-ассоциированного побочного эффекта и об ограничениях использования фторхинолонов в группах повышенного риска.

Учитывая, что фторхинолоны широко используются среди населения при различных распространенных инфекциях, представленные результаты должны побудить клиницистов соблюдать осторожность при лечении определенных пациентов фторхинолонами, особенно пациентов с имеющимися аортопатиями и высоким риском аневризмы/расслоения аорты.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Stephenson AL, Wu W, Cortes D, Rochon PA. Tendon Injury and Fluoroquinolone Use: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2013;36(9):709-21. DOI:10.1007/s40264-013-0089-8
- Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(10):1431-43. DOI:10.1007/s00228-019-02713-1
- Food U. S. Drug Administration Information for Healthcare Professionals Black Box Warning Fluoroquinolones and Tendinitis and Tendon Rupture. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm>. Accessed: 28.01.2022.
- Qin P, Liu R. Oxidative stress response of two fluoroquinolones with catalase and erythrocytes: a combined molecular and cellular study. *J Hazard Mater.* 2013;252-253:321-9. DOI:10.1016/j.jhazmat.2013.03.006
- Tsai W-C, Hsu C-C, Chen CPC, et al. Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *J Orthop Res.* 2011;29(1):67-73. DOI:10.1002/jor.21196
- Chui CSL, Wong ICK, Wong LYL, Chan EW. Association between oral fluoroquinolone use and the development of retinal detachment: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(4):971-8. DOI:10.1093/jac/dku507
- Alves C, Penedones A, Mendes D, Batel Marques F. A systematic review and meta-analysis of the association between systemic fluoroquinolones and retinal detachment. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(5):e251-9. DOI:10.1111/aos.12931
- Ponsioen TL, van der Worp RJ, van Luyn MJA, et al. Packages of vitreous collagen (type II) in the human retina: an indication of postnatal collagen turnover? *Exp Eye Res.* 2005;80(5):643-50. DOI:10.1016/j.exer.2004.11.014
- Berillis P. The Role of Collagen in the Aorta's Structure. *Open Circulation Vascular Journal.* 2013;6:1-8. DOI:10.2174/1877382601306010001
- de Figueiredo Borges L, Jaldin RG, Dias RR, et al. Collagen is reduced and disrupted in human aneurysms and dissections of ascending aorta. *Hum Pathol.* 2008;39(3):437-43. DOI:10.1016/j.humpath.2007.08.003
- Olsson C, Thelin S, Ståhle E, et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation.* 2006;114(24):2611-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630400
- Kurz SD, Falk V, Kempfert J, et al. Insight into the incidence of acute aortic dissection in the German region of Berlin and Brandenburg. *Int J Cardiol.* 2017;241:326-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.05.024
- Mészáros I, Mórocz J, Szlávi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest.* 2000;117(5):1271-8. DOI:10.1378/chest.117.5.1271
- Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open.* 2015;5(11):e010077. DOI:10.1136/bmjopen-2015-010077
- Singh S, Nautiyal A. Aortic Dissection and Aortic Aneurysms Associated with Fluoroquinolones: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med.* 2017;130(12):1449-57.e9. DOI:10.1016/j.amjmed.2017.06.029
- Rawla P, El Helou ML, Vellipuram AR. Fluoroquinolones and the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2019;17(1):3-10. DOI:10.2174/1871525717666190402121958
- Noman AT, Qazi AH, Alqasrawi M, et al. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2019;274:299-302. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.09.067
- Dai X-C, Yang X-X, Ma L, et al. Relationship between fluoroquinolones and the risk of aortic diseases: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):49. DOI:10.1186/s12872-020-01354-y
- Latif A, Ahsan MJ, Kapoor V, et al. Fluoroquinolones and the Risk of Aortopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *WMIJ.* 2020;119(3):185-9.
- Yu X, Jiang D-S, Wang J, et al. Fluoroquinolone Use and the Risk of Collagen-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf.* 2019;42(9):1025-33. DOI:10.1007/s40264-019-00828-z
- US Food and Drug Administration FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-updates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antibiotics>. Accessed: 05.10.2017.
- Meng L, Huang J, Jia Y, et al. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *Int J Clin Pract.* 2019;73(5):e13331. DOI:10.1111/ijcp.13331
- US Food and Drug Administration FDA Drug Safety Communication: FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics>. Accessed: 20.12.2018.
- Frankel WC, Trautner BW, Spiegelman A, et al. 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
- European Medicines Agency. 2018. PRAC recommendations on signals. London, United Kingdom: European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf. Accessed: 20.12.2018.
- Newton ER, Akerman AW, Strassle PD, Kibbe MR. Association of Fluoroquinolone Use With Short-term Risk of Development of Aortic Aneurysm. *JAMA Surg.* 2021;156(3):264-72. DOI:10.1001/jamasurg.2020.6165
- Longo GM, Xiong W, Greiner TC, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest.* 2002;110(5):625-32.
- Liapis CD, Paraskevas KI. The pivotal role of matrix metalloproteinases in the development of human abdominal aortic aneurysms. *Vascular Medicine.* 2003;8(4):267-71. DOI:10.1177/JC115334
- LeMaire SA, Zhang L, Luo W, et al. Effect of Ciprofloxacin on Susceptibility to Aortic Dissection and Rupture in Mice. *JAMA Surg.* 2018;153(9):e181804. DOI:10.1001/jamasurg.2018.1804
- Kagan HM, Li W. Lysyl oxidase: properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell. *J Cell Biochem.* 2003;88(4):660-72. DOI:10.1002/jcb.10413
- Guo D-C, Regalado ES, Gong L, et al. LOX Mutations Predispose to Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. *Circ Res.* 2016;118(6):928-34. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.307130
- Wang D, Jahangir A, Tajik JK. Ciprofloxacin enhances matrix metalloproteinases activity in human aortic smooth muscle cells. *J Patient-Centered Res Rev.* 2014;1:58-9.

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2022



OMNIDOCTOR.RU