

Поражение аорты при терапии фторхинолонами

*Н. В. Изможерова, А. А. Попов, В. М. Бахтин, Е. В. Маркова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

Резюме. По данным клинических исследований, применение антибактериальных препаратов группы фторхинолонов ассоциировано с развитием таких редких, но серьезных нежелательных реакций, как поражения аорты. Цель работы: анализ данных научной литературы о риске поражения аорты при терапии фторхинолонами. В результате проведенного аналитического обзора установлено, что факторами риска поражения аорты при терапии фторхинолонами являются мужской пол, возраст старше 45 лет, фоновое заболевание аорты, а также курение и ассоциированный с ним атеросклероз. Спектр клинко-морфологических форм фторхинолон-ассоциированного поражения аорты включает дилатацию (развитие аневризмы), диссекцию (расслоение) и разрыв. Анализ данных о связи поражения аорты с применением наиболее часто назначаемых фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина) показал, что случаи аневризмы и диссекции развивались преимущественно на фоне использования левофлоксацина, а реже всего — ципрофлоксацина. Механизм повреждения аорты связан с активацией фторхинолонами матриксных металлопротеиназ, разрушающих эластические элементы стенки сосуда, а также со снижением экспрессии лизилоксидазы и нарушением образования коллагена. Способность фторхинолонов к комплексообразованию с ионами магния снижает доступность этого элемента для ферментных систем клетки, что приводит к задержке синтеза структурных белков внеклеточного матрикса, активации матриксных металлопротеиназ и кальцификации стенки сосуда. Для профилактики, раннего выявления и своевременной коррекции указанных нарушений необходимо повышение информированности врачей различных специальностей о возможности развития поражений аорты при применении антибиотиков группы фторхинолонов.

Ключевые слова: фторхинолоны; левофлоксацин; моксифлоксацин; ципрофлоксацин; нежелательные реакции; аневризма аорты; расслоение аорты; разрыв аорты; металлопротеиназы; дефицит магния

Для цитирования: Изможерова НВ, Попов АА, Бахтин ВМ, Маркова ЕВ. Поражение аорты при терапии фторхинолонами. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2021;9(2):69–74. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-69-74>

***Контактное лицо:** Надежда Владимировна Изможерова; nadezhda_izm@mail.ru

Fluoroquinolone-Induced Aortic Injury

*N. V. Izmozherova, A. A. Popov, V. M. Bakhtin, E. V. Markova

Ural State Medical University,
3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russian Federation

Abstract. According to clinical studies, the use of fluoroquinolone antibacterial agents is associated with such rare, but serious adverse reactions as aortic injuries. The aim of the study was to analyse scientific literature data on the risk of aortic injury during fluoroquinolone treatment. The analytical review showed that the risk factors for fluoroquinolone-induced aortic injury are male gender, age over 45 years, underlying aortic disease, as well as smoking and associated atherosclerosis. Clinical and morphological forms of fluoroquinolone-associated aortic injuries include dilatation (aneurysm development), dissection, and rupture. The analysis of data on the association between aortic injuries and the use of most common fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin) showed that development of aneurysm and dissection was most often observed for levofloxacin, and least often for ciprofloxacin. The mechanism of aortic injury is due to fluoroquinolone-mediated activation of matrix metalloproteinases which damage elastic components of vascular walls, as well as reduction in lysyl oxidase expression and collagen synthesis. The ability of fluoroquinolones to form complexes with magnesium ions reduces the availability of magnesium to the cell enzyme systems, which delays synthesis of extracellular matrix structural proteins, leads to metalloproteinase activation and calcification of the vascular walls. Prevention, early detection, and timely management of the above-mentioned issues depend on the awareness of different medical specialists about the risks of aortic injury associated with the use of fluoroquinolone antibiotics.

Key words: fluoroquinolones; levofloxacin; moxifloxacin; ciprofloxacin; adverse drug reactions; aortic aneurysm; aortic dissection; aortic rupture; metalloproteinases; magnesium deficiency

For citation: Izmozherova NV, Popov AA, Bakhtin VM, Markova EV. Fluoroquinolone-induced aortic injury. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2021;9(2):69–74. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-69-74>

***Corresponding author:** Nadezhda V. Izmozherova; nadezhda_izm@mail.ru

Фторхинолоны (ФХ) — группа антимикробных препаратов класса ингибиторов ДНК-гиразы, которые характеризуются выраженным антибактериальным действием и используются во врачебной практике с начала 80-х годов XX века [1]. Длительная практика терапии с использованием

ФХ позволила детально изучить возможные токсические эффекты при их применении и спектр нежелательных реакций. Однако в последние 10 лет в научной литературе появились сообщения о развитии редких, но серьезных нежелательных реакций при применении ФХ, таких как

аневризма и диссекция (расслоение) аорты [2, 3]. Разрыв аневризмы аорты вызывает массивную кровопотерю и в 50–80% случаев приводит к летальному исходу [4]. Частота развития аневризмы и диссекции аорты на фоне терапии ФХ не превышает 0,3% [5–7], тем не менее риск их возникновения выше, чем при использовании других антибактериальных средств [8], что обуславливает необходимость детального изучения взаимосвязи между применением препаратов этой группы и развитием поражений аорты.

Цель работы — анализ данных научной литературы о риске поражения аорты при терапии фторхинолонами.

Поиск информации осуществлялся в базах данных PubMed®, Google Scholar, eLIBRARY.RU по ключевым словам: fluoroquinolones; ciprofloxacin; levofloxacin; moxifloxacin; aortic aneurysm; aortic dissection; aortic rupture; matrix metalloproteinases; collagen; magnesium; lysyl oxidase; фторхинолоны; ципрофлоксацин; левофлоксацин; моксифлоксацин; разрыв аорты; аневризма аорты; расслоение аорты; матриксные металлопротеиназы; магний; дефицит магния; коллаген.

Клинико-морфологические формы и факторы риска поражения аорты при терапии фторхинолонами

Формы поражения аорты при терапии ФХ включают ее дилатацию (развитие аневризмы), диссекцию (расслоение) и разрыв [5].

В большинстве рассмотренных научных публикаций представлен анализ ассоциации поражения аорты с применением наиболее часто назначаемых ФХ (ципрофлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина) [9]. Отдельные исследования посвящены рискам развития нежелательных реакций при применении офлоксацина [10], гатифлоксацина [11], норфлоксацина [12], ломефлоксацина [13], тосуфлоксацина [14].

Основными немодифицируемыми факторами риска аневризмы и диссекции аорты считаются пожилой возраст [15, 16], мужской пол и семейный анамнез аортопатий [16]. По данным литературы количество случаев поражения аорты на фоне применения ФХ прямо пропорционально возрасту пациентов. Для пациентов 18–44 лет частота развития аневризмы и диссекции аорты при терапии ФХ минимальна, в период от 45 до 64 лет — увеличивается в 4 раза и достигает пика у пациентов в возрасте от 65 лет и старше [5]. Анализ результатов ретроспективного когортного исследования, проведенного в США [8], свидетельствует о том, что в группе повышенного риска развития аневризмы аорты находятся лица старше 35 лет: для пациентов в возрасте 18–34 года относительный риск составил 0,99 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,83–1,18),

35–49 лет — 1,18 (95% ДИ 1,09–1,28), 50–64 года — 1,24 (95% ДИ 1,19–1,28) при уровне статистической значимости $p = 0,04$. По данным популяционного продольного когортного исследования, проведенного в Канаде [12], общий относительный риск развития аневризмы аорты при терапии ФХ у пациентов старше 65 лет составил 2,72 (95% ДИ 2,53–2,93). Существенную роль в более частом развитии нежелательных реакций у лиц старшей возрастной группы играет полиморбидность [7, 17].

Риск поражения аорты возрастает с увеличением дозы и длительности применения ФХ [18]. Как правило, поражение аорты на фоне приема ФХ развивалось в течение 60–90 сут с начала терапии [2, 8, 9, 19]. Согласно данным С. С. Lee и соавт., терапия ФХ в течение 3–14 сут приводила к возрастанию риска развития аневризмы и диссекции аорты в 2,41 раза, а дольше 14 сут — в 2,83 раза [15]. В исследованиях на животных рост аневризм аорты у мышей подтверждался эхокардиографически уже спустя 48 ч от начала введения ФХ [20].

L. Meng и соавт. продемонстрировали [5], что мужчины подвержены повреждениям аорты при терапии ФХ в два раза чаще, чем женщины. Следует отметить, что диссекцию аорты, не ассоциированную с применением ФХ, также чаще наблюдали у пациентов мужского пола [21]. Результаты доклинических исследований подтвердили большую восприимчивость самцов животных, чем самок, к аортопатиям на фоне применения ципрофлоксацина [22].

Риск развития нежелательных реакций при применении ФХ, кроме того, зависит от уже имеющегося у пациента поражения аорты [2, 10, 12, 13, 15, 18, 23, 24]. Описан клинический случай разрыва аорты в результате пятидневной терапии левофлоксацином (750 мг/сут) у мужчины 80 лет с аортитом в анамнезе [23]. Сходные данные были получены при проведении доклинических исследований. Так, внутрижелудочное введение ципрофлоксацина (100 мг/кг/сут) способствовало разрыву и расслоению аорты либо увеличению размера аневризмы у мышей на модели спорадической аневризмы и расслоения аорты средней степени тяжести [22], а также у мышей с наследственной аневризмой аорты [20].

Аневризма аорты наиболее часто развивается на фоне атеросклеротического поражения [7, 9, 25–27], риски которого максимальны у пациентов пожилого и старческого возраста, курящих, пациентов с дислипидемией, генетической предрасположенностью, нарушениями липидного обмена и сердечно-сосудистыми катастрофами в семейном анамнезе [7, 21, 25, 28]. Риск развития аневризмы брюшной аорты значительно выше у курящих пациентов, чем у некурящих [29]. Все указанные факторы могут повышать вероятность возникновения поражения аорты при терапии ФХ за счет формирования

распространенного атеросклеротического процесса, что объясняет необходимость проведения своевременной кардиоваскулярной профилактики у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким риском их развития.

В исследовании [5] представлен анализ сообщений, поступивших в базу данных Системы контроля неблагоприятных явлений Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) с 01.01.2004 по 31.12.2016 о серьезных нежелательных явлениях при применении наиболее часто используемых ФХ (левофлоксацина, моксифлоксацина и ципрофлоксацина). За этот период в базу данных FAERS поступило 2713 сообщений о случаях аневризмы и 1008 — о случаях расслоения аорты (всего 3721 событие). Результаты анализа свидетельствуют о том, что применение левофлоксацина наиболее часто было ассоциировано с поражением аорты как по типу аневризмы, так и по типу расслоения. Несколько меньшие риски были характерны для терапии моксифлоксацином и ципрофлоксацином. При этом пероральное применение левофлоксацина и ципрофлоксацина сопровождалось развитием значимо большего количества нежелательных явлений по сравнению с внутривенным введением, но для моксифлоксацина такой зависимости обнаружено не было (табл. 1).

Результаты анализа спонтанных сообщений, поступивших в международную базу данных Всемирной организации здравоохранения VigiBase в период с 1972 по 2017 г. [6], показали, что среди 172 588 зарегистрированных случаев терапии ФХ частота развития аневризмы или диссекции аорты составила в случае применения левофлоксацина 0,11% (67 случаев из 63 999 назначений), моксифлоксацина — 0,06%

(10 случаев из 16 697 назначений), ципрофлоксацина — 0,03% (18 случаев из 57 556 назначений), что согласуется с данными, представленными в источнике [5].

По данным FAERS, летальные случаи, обусловленные разрывом аорты, наиболее часто были ассоциированы с терапией левофлоксацином (28 случаев, 0,75%), реже — при терапии моксифлоксацином (8 случаев, 0,21%) и ципрофлоксацином (9 случаев, 0,24%) [5].

Молекулярные механизмы повреждающего влияния фторхинолонов на ткани аорты

Основным механизмом развития аортопатий при терапии ФХ считают увеличение экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) за счет снижения активности их эндогенных тканевых ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2), которое ведет к нарушению компенсаторного отложения коллагена I типа и деградации внеклеточного матрикса (ВКМ) [2, 9, 12, 13, 15, 18, 23, 24, 30, 31]. Известно 25 типов ММП, они представляют собой семейство металл-зависимых эндопептидаз, находящихся внутри ВКМ, окружающего кровеносные сосуды [32]. Миофибробласты аорты координируют ремоделирование ВКМ путем секреции ММП, TIMP-1 и TIMP-2 в равновесии с компенсаторным отложением коллагена, при нарушении которого утрачивается целостность ВКМ, что приводит к прогрессирующему расслоению или разрыву аорты [18, 22, 23, 32, 33].

В развитии ФХ-ассоциированных аортопатий наиболее значимую роль играют ММП типов 1, 2, 3, 9, 12, 13, 14 [32, 34–36]. ММП-1 и ММП-13 представляют собой коллагеназы, которые расщепляют фибриллярный коллаген I, II и III типов. ММП-2 и ММП-9 — это желатиназы, также расщепляют коллаген нескольких типов.

Таблица 1. Отношение шансов развития поражения аорты при терапии некоторыми фторхинолонами (по данным L. Meng и соавт. [5])

Table 1. Odds ratio for aortic injury associated with the use of some fluoroquinolones (according to L. Meng et al. [5])

Лекарственное средство	Отношение шансов (95% доверительный интервал)					
	аневризма аорты			диссекция аорты		
	вне зависимости от способа применения	при пероральном применении	при внутривенном применении	вне зависимости от способа применения	при пероральном применении	при внутривенном применении
Левофлоксацин	5,03 (3,97–6,38)*	6,42 (4,92–8,36)*	4,79 (2,78–8,27)*	3,26 (2,02–5,26)*	3,35 (1,85–6,08)*	0,99 (0,14–7,02)
Моксифлоксацин	4,18 (2,86–6,11)*	5,50 (3,54–8,55)*	5,52 (2,07–14,73)*	1,66 (0,62–4,42)	0,73 (0,10–5,22)	Нет данных
Ципрофлоксацин	2,31 (1,62–3,29)*	3,58 (2,43–5,26)*	1,75 (0,73–4,20)	1,40 (0,66–2,94)	1,47 (0,55–3,93)	2,82 (0,91–8,77)

*Достигнут уровень статистической значимости $p < 0,05$.

*Statistical significance at $p < 0,05$.

ММП-3 (стромелизин-1) ответственна за деградацию коллагена II типа. ММП-12 — металлоэстераза, которая расщепляет белки ВКМ, такие как желатин, фибронектин, а также активирует ММП-2 и ММП-3 [34, 35]. В исследовании М. Amin и соавт. ММП-12 была идентифицирована как потенциальный биомаркер развития острой диссекции аорты [32]. ММП-14 — желатиназа, мембранный фермент, функция которого заключается в активации про-ММП-2 и расщеплении коллагена [36].

Активность ММП по-разному изменяется под действием ФХ. Например, степень стимуляции экспрессии ММП-2 препаратами группы ФХ ослабляется в ряду: ципрофлоксацин > спарфлоксацин > моксифлоксацин > ломефлоксацин = гатифлоксацин > норфлоксацин. Аналогичный ряд для ММП-9: ципрофлоксацин > норфлоксацин > гатифлоксацин > ломефлоксацин > моксифлоксацин > спарфлоксацин [7].

Механизмы ФХ-ассоциированного поражения грудной и брюшной аорты несколько различаются. Показано, что в развитии аневризмы грудной аорты при терапии ФХ основную роль играют ММП типов 2, 3, 9, а брюшной — ММП типов 1, 2, 3, 9, 12, 13, 14 [34, 36]. Наиболее подвержены воздействию ФХ восходящая часть и дуга грудного отдела аорты [22].

Применение ФХ ведет к снижению экспрессии лизилоксидазы, которая обеспечивает сборку и стабилизацию коллагеновых и эластических волокон в ВКМ путем окисления остатков лизина с образованием ковалентных поперечных связей [22, 23, 31]. В исследовании влияния ципрофлоксацина на восприимчивость к поражению аорты у мышей внутрибрюшинное введение этого препарата 4-недельным самкам и самцам в дозе 100 мг/кг/сут привело к разрушению эластических волокон аорты, которое сопровождалось снижением экспрессии лизилоксидазы (особенно в промежуточной оболочке аорты) и повышением активности ММП [22].

Наличие у пациента выраженного атеросклеротического процесса усугубляет поражение аорты при применении ФХ. Воспалительные инфильтраты, которые образуются в стенке сосуда по мере прогрессирования атеросклеротического процесса, увеличивают экспрессию ММП и способствуют разрушению ВКМ [26]. Воздействие компонентов табачного дыма, являющееся существенным фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза, само по себе ассоциировано с повышением активности ММП типов 2 и 12 и со снижением содержания эластических волокон в стенке брюшной аорты [37, 38].

ФХ стимулируют повышенную внутриклеточную выработку активных форм кислорода, вызывая тем самым митохондриальную дисфункцию,

связанную с повреждением митохондриальной ДНК [22, 23], что также повышает риск диссекции и разрыва аорты [23].

ФХ обладают хелатирующими свойствами в отношении ионов металлов (например, кальция, магния, цинка, алюминия), необходимых для метаболизма коллагена I и III типов, которые участвуют в формировании ВКМ стенки аорты [5, 15, 30, 31]. Описана высокая комплексообразующая способность ФХ по отношению к ионам магния [39]. ФХ способны вызывать дефицит функционально доступного магния в соединительных тканях в результате ионообменной конкуренции между ФХ и магнием-зависимыми белками [40]. Хорошо известные хондротоксические свойства ФХ также ассоциированы с нарушением ими адгезивных свойств магнием-зависимых интегринов хондроцитов [41]. Ионы магния содержатся в активном центре гиалуронат-синтаз типов 1, 2, 3. При дефиците магния активность ферментов снижается, что сопровождается деградацией ВКМ [42] и задержкой синтеза структурных белков ВКМ [43]. Также магний оказывает ингибирующее действие на ММП: в эксперименте магния сульфат снижал активность ММП-9 в клетках эндотелия [44]. В условиях недостатка доступного магния активированные ММП неконтролируемо разрушают коллаген и эластин [36, 43], нарушая сшивание коллагеновых и эластических волокон, что также способствует деградации ВКМ [23, 42].

Комплексообразование ФХ с магнием приводит к значительным потерям этого макроэлемента при выведении с мочой [45]. Дефицит внеклеточного магния приводит к уменьшению циркулирующего Ca^{2+} , что, в свою очередь, приводит к избыточному отложению Ca^{2+} в стенках сосудов, в результате чего снижается их эластичность [43, 46].

ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска поражения аорты при терапии ФХ являются мужской пол, возраст старше 35 лет, а также фоновое заболевание аорты, курение и ассоциированный с ним атеросклероз.

2. По информации спонтанных сообщений, поступивших в базы данных FAERS и Vigibase, поражения аорты наиболее часто были ассоциированы с применением левофлоксацина.

3. Основными элементами механизма поражения аорты при терапии ФХ являются активация ММП, снижение экспрессии лизилоксидазы, а также дефицит функционально доступного магния в соединительных тканях.

Информирование врачей о возможности развития при применении ФХ редких, но серьезных осложнений, таких как дилатация, диссекция и разрыв аорты, будет способствовать повышению

безопасности фармакотерапии. Своевременная коррекция неблагоприятных модифицируемых факторов риска — дислипидемии и курения — позволит снизить риски поражения аорты при терапии ФХ.

Однако следует отметить, что данных об особенностях поражений аорты у пациентов при терапии ФХ в условиях отечественной клинической практики недостаточно. В российской популяции возможно более частое развитие поражения аорты за счет высокого популяционного сердечно-сосудистого риска, тенденции к увеличению количества коморбидных пациентов и демографического старения населения, и специалистам необходимо учитывать данные факторы при назначении препаратов этой группы.

Вклад авторов. *Н. В. Изможерова* — идея исследования, обобщение и интерпретация результатов исследования, написание текста, формулировка выводов, утверждение окончательной версии статьи; *А. А. Попов* — сбор и анализ научной литературы, обсуждение и интерпретация данных, написание отдельных разделов статьи; *В. М. Бахтин* — существенный вклад в концепцию работы, сбор и систематизация научной литературы, обсуждение и ин-

терпретация результатов, написание и редактирование текста, формулировка выводов; *Е. В. Маркова* — анализ, обобщение, обсуждение и интерпретация данных, написание отдельных разделов статьи.

Authors' contributions. *Nadezhda V. Izmozherova*—elaboration of the study idea, summarising and interpretation of the study results, writing of the text, formulation of conclusions, approval of the final version of the paper; *Artem A. Popov*— literature review, discussion and interpretation of the data, writing of individual parts of the paper; *Viktor M. Bakhtin*— participation in the elaboration of the study concept, collection and systematisation of literature data, discussion and interpretation of the study results, writing and editing of the text, formulation of conclusions; *Evgenia V. Markova*— analysis and systematisation of literature data, discussion and interpretation of the data, writing of individual parts of the paper.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hooper DC, Wolfson JS. The fluoroquinolones: pharmacology, clinical uses, and toxicities in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;28(5):716–21. PMID: 2936302
2. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ.* 2018;360:k678. <https://doi.org/10.1136/bmj.k678>
3. Noman AT, Qazi AH, Alqasrawi M, Ayinde H, Tleyjeh IM, Lindower P, Bin Abdulhak AA. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2019;274:299–302. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.067>
4. Kuivaniemi H, Ryer EJ, Elmore JR, Tromp G. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(9):975–87. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1074861>
5. Meng L, Huang J, Jia Y, Huang H, Qiu F, Sun S. 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. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13331>
6. Sommet A, Bénévent J, Rousseau V, Chebane L, Douros A, Montastruc JL, Montastruc F. What fluoroquinolones have the highest risk of aortic aneurysm? A case/non-case study in VigiBase®. *J Gen Intern Med.* 2019;34(4):502–3. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4774-2>
7. Gopalakrishnan C, Bykov K, Fischer MA, Connolly JG, Gagne JJ, Fralick M. Association of fluoroquinolones with the risk of aortic aneurysm or aortic dissection. *JAMA Intern Med.* 2020;180(12):1596–605. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4199>
8. 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. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.6165>
9. Bennett AC, Bennett CL, Witherspoon BJ, Knopf KB. An evaluation of reports of ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin-association neuropsychiatric toxicities, long-term disability, and aortic aneurysms/dissections disseminated by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(11):1055–63. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1665022>
10. Dai XC, Yang XX, Ma L, Tang GM, Pan YY, Hu HL. Relationship between fluoroquinolones and the risk of aortic diseases: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):49. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01354-y>
11. Sharma C, Velpandian T, Baskar Singh S, Ranjan Biswas N, Bihari Vajpayee R, Ghose S. Effect of fluoroquinolones on the expression of matrix metalloproteinase in debrided cornea of rats. *Toxicol Mech Methods.* 2011;21(1):6–12. <https://doi.org/10.3109/15376516.2010.529183>
12. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open.* 2015;5(11):e010077. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010077>
13. Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, Chang SC. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. *JAMA Intern Med.* 2015;175(11):1839–47. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5389>
14. Montastruc F, Bénévent J, Rousseau V, Chebane L, Montastruc G, Sommet A, Montastruc JL. Fluoroquinolones and aortic aneurysms: which fluoroquinolones are at risk? *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 2019;11(1):152–3. <https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2018.10.338>
15. Lee CC, Lee MG, Hsieh R, Porta L, Lee WC, Lee SH, Chang SS. Oral fluoroquinolone and the risk of aortic dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(12):1369–78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.067>
16. Frankel WC, Trautner BW, Spiegelman A, Grigoryan L, LeMaire SA. Patients at risk for aortic rupture often exposed to fluoroquinolones during hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(2):e01712–18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01712-18>
17. Stahlmann R, Lode H. Fluoroquinolones in the elderly: safety considerations. *Drugs Aging.* 2003;20(4):289–302. <https://doi.org/10.2165/00002512-200320040-00005>
18. Guzzardi D, Teng G, Svystonyuk D, Kang S, Park D, Belke D, et al. Fluoroquinolone induces human aortic fibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation. *Can J Cardiol.* 2017;33(10):S38–9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.07.092>
19. Filiberto AC, Upchurch GR Jr. Fluoroquinolones and aortic disease—is it time to broaden the warning? *JAMA Surg.* 2021;156(3):273. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.6185>
20. Orosco A, Kalsow S, Stotland A, Parker S. Two-week fluoroquinolone antibiotic exposure and aortic aneurysm in a marfan mouse model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:A427.

21. Попов АА, Архипов КВ, Ашеева ЕП, Берсенева АД, Рахлина АА. Ошибки практической диагностики расслаивающей аневризмы аорты. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки*. 2020;(1):209–14. [Popov AA, Arkhipov KV, Asheeva EP, Bersenev AD, Rakhlina AA. Errors in the practical diagnosis of stratified aortic aneurysm. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: estestvennye i tekhnicheskie nauki* = *Modern Science: Topical Problems of Theory and Practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2020;(1):209–14 (In Russ.)]
22. LeMaire SA, Zhang L, Luo W, Ren P, Azares AR, Wang Y, et al. Effect of ciprofloxacin on susceptibility to aortic dissection and rupture in mice. *JAMA Surg*. 2018;153(9):e181804. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.1804>
23. Campana P, Leosco D, Petraglia L, Radice L, Parisi V. Aortic rupture in patient on oral therapy with levofloxacin. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(4):755–7. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01267-7>
24. DeLaney MC. Risks associated with the use of fluoroquinolones. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2018;79(10):552–5. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.10.552>
25. Toghiani BJ, Saratzis A, Bown MJ. Abdominal aortic aneurysm – an independent disease to atherosclerosis? *Cardiovasc Pathol*. 2017;27:71–5. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2017.01.008>
26. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Schwartz GL, Sicks JD, Fought AJ, et al. Is aortic dilatation an atherosclerosis-related process? Clinical, laboratory, and transesophageal echocardiographic correlates of thoracic aortic dimensions in the population with implications for thoracic aortic aneurysm formation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(6):1076–83. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00922-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00922-7)
27. Johnsen SH, Forsdahl SH, Singh K, Jacobsen BK. Atherosclerosis in abdominal aortic aneurysms: a causal event or a process running in parallel? The Tromsø study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(6):1263–8. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.203588>
28. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7–42. [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Ateroskleroz i dislipidemii* = *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2020;1(38):7–42 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>
29. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep*. 2018;8(1):14786. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32100-2>
30. Schjøtt J, Messner T. Ciprofloxacin and acute aortic valve damage. *Med Hypotheses*. 2018;121:35. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.09.013>
31. Singh S, Nautiyal A. Do Fluoroquinolones increase the risk of aortic aneurysms and aortic dissection? *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(12):1379–81. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.018>
32. Amin M, Pushpakumar S, Muradashvili N, Kundu S, Tyagi SC, Sen U. Regulation and involvement of matrix metalloproteinases in vascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016;21:89–118. <https://doi.org/10.2741/4378>
33. Guzzardi DG, Teng G, Kang S, Geeraert PJ, Pattar SS, Svystonyuk DA, et al. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: a potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(1):109–119.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.079>
34. Quintana RA, Taylor WR. Cellular mechanisms of aortic aneurysm formation. *Circ Res*. 2019;124(4):607–18. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313187>
35. Takagi H, Hari Y, Nakashima K, Kuno T, Ando T. Matrix metalloproteinases and acute aortic dissection: Et Tu, Brute? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020;30(3):465–76. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz286>
36. Rabkin SW. The role matrix metalloproteinases in the production of aortic aneurysm. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:239–65. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.002>
37. Barão FTF, Barão VHP, Gornati VC, Silvestre GCR, Silva AQ, Lacchini S, et al. Study of the biomechanical and histological properties of the abdominal aorta of diabetic rats exposed to cigarette smoke. *J Vasc Res*. 2019;56(5):255–66. <https://doi.org/10.1159/000502688>
38. Kugo H, Zaima N, Tanaka H, Urano T, Unno N, Moriyama T. The effects of nicotine administration on the pathophysiology of rat aortic wall. *Biotech Histochem*. 2017;92(2):141–8. <https://doi.org/10.1080/10520295.2017.1287428>
39. Uivarosi V. Metal complexes of quinolone antibiotics and their applications: an update. *Molecules*. 2013;18(9):11153–97. <https://doi.org/10.3390/molecules180911153>
40. Stahlmann R, Förster C, Shakibaei M, Vormann J, Günther T, Merker HJ. Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical to quinolone-induced arthropathy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(9):2013–8. <https://doi.org/10.1128/aac.39.9.2013>
41. Förster C, Kociok K, Shakibaei M, Merker HJ, Vormann J, Günther T, Stahlmann R. Integrins on joint cartilage chondrocytes and alterations by ofloxacin or magnesium deficiency in immature rats. *Arch Toxicol*. 1996;70(5):261–70. <https://doi.org/10.1007/s002040050272>
42. Торшин ИЮ, Громова ОА. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы. *Кардиология*. 2008;48(10):57–65. [Torshin IYu, Gromova OA. Connective tissue dysplasia, magnesium and nucleotide polymorphisms. *Kardiologiya* = *Cardiology*. 2008;48(10):57–65 (In Russ.)]
43. Kostov K, Halacheva L. Role of magnesium deficiency in promoting atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffening as risk factors for hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1724. <https://doi.org/10.3390/ijms19061724>
44. Dolinsky BM, Ippolito DL, Tinnemore D, Stallings JD, Zelig CM, Napolitano PG. The effect of magnesium sulfate on the activity of matrix metalloproteinase-9 in fetal cord plasma and human umbilical vein endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(4):371.e1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.06.012>
45. Громова ОА, Торшин ИЮ, Моисеев ВС, Сорокина МА. О фармакологических взаимодействиях магния с антибиотиками и дефиците магния, возникающем в результате антибиотикотерапии. *Терапия*. 2017;(1):135–43. [Gromova OA, Torshin IYu, Moiseev VS, Sorokina MA. On the pharmacological interactions of antibiotics with magnesium and on the magnesium deficiency arising as a result of antibiotic treatment. *Terapiya* = *Therapy*. 2017;(1):135–43 (In Russ.)]
46. Vianello E, Dozio E, Barassi A, Sammarco G, Tacchini L, Marrocco-Trischitta MM, et al. A pilot observational study on magnesium and calcium imbalance in elderly patients with acute aortic dissection. *Immun Ageing*. 2017;14:1. <https://doi.org/10.1186/s12979-016-0083-y>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Изможерова Надежда Владимировна, д-р мед. наук, доцент. *Nadezhda V. Izmozherova*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Попов Артем Анатольевич, д-р мед. наук, доцент. *Artem A. Popov*, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Бахтин Виктор Михайлович. *Viktor M. Bakhtin*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>

Маркова Евгения Вадимовна. *Evgenia V. Markova*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3801-5577>

Статья поступила 09.03.2021

После доработки 19.04.2021

Принята к печати 21.06.2021

Article was received 9 March 2021

Revised 19 April 2021

Accepted for publication 21 June 2021