

Сучасні напрями фармакотерапії серцево-судинних захворювань, викликаних хламідійною та ВІЛ інфекціями

У.Я. ЯНИШИН, к. фарм. н., доцент; К.І. СМЕТАНІНА, к. фарм. н., доцент

/Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького/

Резюме

Современные направления фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных хламидийной и ВИЧ-инфекциями

У.Я. Янишин, К.И. Сметанина

Актуальным аспектом современного подхода к фармакотерапии больных с заболеваниями сердца и сосудов, в патогенезе которых лежат хламидийная, ВИЧ-инфекция или другой микробный агент, является использование узкого спектра препаратов с доказанной терапевтической эффективностью, безопасностью и качеством в соответствии с мировыми стандартами. В соответствии с этим, в данной публикации проводится анализ существующих исследований и основных направлений исследований по поиску высокоэффективных современных лекарственных средств.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, инфекционные поражения, ВИЧ-инфекция, хламидийные инфекции

Summary

Current Approach to Pharmacotherapy in Patients with Cardiovascular Pathology in the Pathogenesis of which is Chlamydia, HIV Infection

U.Ya. Yanushyn; K.I. Smetanina

Important aspects of the current approach to pharmacotherapy in patients with cardiovascular pathology in the pathogenesis of which is chlamydia, HIV infection or other microbial factor is the use of narrow spectrum agents with proven therapeutic efficacy, safety and quality in accordance with international standards. Accordingly, in this publication analyzes the current and are the main areas of research to find a highly efficient modern medicines.

Key words: cardiovascular disease, infectious disease, HIV infection, chlamydia infection

Інфекційна гіпотеза розвитку деяких захворювань серцево-судинної системи (ендокардиту, міокардиту, кардіоміопатій, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця – ІХС, інфаркту міокарда – ІМ) була сформульована ще на початку минулого сторіччя доктором Osler W. (1908 р.): «Експериментальне відтворення атеросклерозу різними бактеріальними токсинами дозволяє пояснити поступовий розвиток склерозу при хронічній інфекції» («Textbook of Medicine»). Протягом багатьох років досліджень було виявлено ряд специфічних мікробних чинників (що розглядаються як одна з причин розвитку наведених вище патологій): *Bacillus typhosus* (*Salmonella typhi*), стрептококи, вірус Коксаки В, аденовіруси, цитомегаловірус, *Mycoplasma gallisepticum*, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma fermentans*, *Coxiella burnetii* та доведено можливість їх впливу на процеси атеротромбозу [6, 10, 11].

Дійсно, найбільш частою причиною розвитку серцевих захворювань, зокрема інфаркту міокарда у дітей, є шкірно-слизово-лімфоїдний синдром (синдром Кавасаки), смертність від якого сягає 3%. Інший вірус – Коксаки В4 сприяє розвитку вірусного міокардиту [12]. Стафілококова або стрептококова інфекція дає поштовх до появи інфекційного ендокардиту та сепсису, зумовленого такими вірусами.

Дослідження, проведені наприкінці минулого сторіччя, довели зв'язок хламідійної інфекції з хронічними формами ішемічної хво-

роби серця та інфаркту міокарда, в тому числі атеросклерозу [6]. Збудник інфекції – *Chlamydia pneumoniae*¹ – присутній у 70% осіб з ІХС [13].

Чимало досліджень, проведених протягом останніх 40 років, доводять наявність кореляції між рівнем серологічних маркерів хламідійної інфекції (імуноглобулінів, імунних комплексів) та розвитком атеросклеротичного ураження судин. Такі дані дозволяють стверджувати про наявність генетичної схильності розвитку *C.pneumoniae* – асоційованого атеросклерозу, подібно до реактивних артритів [9]. Про прогностичну значимість *C.pneumoniae* як незалежного фактора ризику розвитку серцевих хвороб акцентувалося у дослідженні Helsinki Heart Study. В проспективному дослідженні «Caerphilly prospective heart disease study» продемонстрована позитивна кореляція між титрами анти-*C.pneumoniae* IgA та частотою фатальних серцевих захворювань. Про часте

¹*Chlamydia pneumoniae* (*C.pneumoniae*) – грамнегативна облигатна внутрішньоклітинна бактерія, вперше виявлена з кон'юктиви дитини в 1965 р. на острові Тайвань під кодовою назвою TW-183. У 1983 р. американські вчені зі змиву носоглотки хворого на ГРЗ виділили інфекційний агент AR-39, ідентичний мікробному агенту TW-183. У подальшому отримав назву TWAR – The Taiwan Acute Respiratory agenty [4]. У 1989 р. *C.pneumoniae* була виділена в окремий вид роду *Chlamydia*, який вже включав *Chlamydia trachomatis* та *Chlamydia psittaci*. Згідно з останньою класифікацією, *C.pneumoniae* відносять до роду *Chlamydia* – *Chlamydia pneumoniae*.

виявлення анти-*C.pneumoniae* IgG у хворих з хронічною формою ІХС та гострим ІМ наголошувалось японськими, канадськими, німецькими фахівцями [14, 15].

Останнім часом пильну увагу дослідників привернула персистуюча інфекція як одна з можливих причин запальної реакції при загостренні ІХС та атеросклерозу. Ідея про те, що мікроорганізми можуть бути причиною запальних або імунообумовлених неінфекційних захворювань, не є новою. Підтвердженням цьому служить широке коло прикладів – від ролі *Helicobacter pylori* при виразковій хворобі і вірусу Епштейна-Барр при назофарингеальній карциномі до менш вивченого значення *Tropheryma whipplei* у розвитку хвороби Уїппла і ролі мікобактерій при хворобі Крона та саркоїдозі. До того ж, інфекція може бути сполучною ланкою між запальним процесом і розвитком атеросклерозу.

Клінічні дослідження, що проводяться останнім часом, присвячені розвитку запальних процесів у серцевому м'язі, обумовлених складною інфекцією сучасності – синдромом набутого імунодефіциту – СНІДом. Перикардит є одним із найпоширеніших уражень серця у хворих на СНІД. За даними аутопсій, його спостерігають у 3–25,9% померлих від СНІДу [10]. Доведено, що на долю інфекційного перикардиту, що розвивається у хворих на СНІД, припадає 85% смертельних випадків. Здебільшого, причиною розвитку як перикардиту, так і міокардиту при СНІДі є саркома Капоші [5]. Саркома Капоші (збудником якої є *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Candida albicans*) – найбільш розповсюджена пухлина у ВІЛ-інфікованих, яка уражує шкіру, слизові оболонки, лімфатичні вузли та внутрішні органи.

Якщо чітко встановлено інфекційну етіологію серцево-судинного захворювання, лікування насамперед слід спрямовувати на усунення основного патологічного чинника.

Клінічне застосування противірусних засобів сьогодні вивчається в Європейському дослідженні епідеміології та лікування запальних захворювань серця – European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease. При цьому враховується думка провідних вчених світу щодо можливостей розвитку серцевої патології внаслідок зараження вірусами, В. Muhlestein (Університет штата Юта, США). Зокрема, в основу таких досліджень покладено вирішення питань:

- чи може антибіотик, що пропонується в стандарті фармако-терапії, проникати в середину атеросклеротичної бляшки, де знаходиться збудник патологічного процесу (якщо захворювання підтверджено має інфекційну природу). Ефективність антибіотиків *in vivo* в таких випадках підлягає сумніву;
- доволі часто не доведено ефект застосування антибіотиків по відношенню до метаболічно неактивних, персистуючих форм мікроорганізмів. Під час проведення у пацієнтів антибіотикотерапії інфекція може бути у стані супресії, але після припинення терапії – знову активуватися. Тому дане питання так само є актуальним;
- оскільки успішна ерадикація потребує тривалої антибіотикотерапії, то ризик, пов'язаний з тривалим прийомом антибіотиків, наприклад небезпека розвитку резистентності, повинен обов'язково враховуватися.

Швидкий розвиток імунології за останні роки призвів до появи нових лікарських препаратів, які мають імунотропні властивості. В останні роки на фармацевтичному ринку з'явилися нові імунобіологічні препарати з механізмом імунозамісної дії – імуноглобуліни, які є терапевтично ефективними і високоякісними засобами. На сьогодні засоби, які спрямовані на підвищення неспецифічної резистентності, варто розглядати як найбільш важливі в терапії

інфекційних захворювань. Їх застосування дозволить досягти суттєвого зниження летальності, інвалідизації, підвищення якості життя пацієнтів при цілому ряді захворювань. Найбільші дискусії виникають щодо доцільності застосування імуноглобулінів при вірусних захворюваннях серця та інших патологічних станах. Зокрема, специфічні або гіперімунні імуноглобуліни – препарати імуноглобулінів, які містять антитіла класу Ig G, але в порівнянні зі стандартними імуноглобулінами характеризуються значно більш високим вмістом антитіл проти відповідних збудників (цитотек, гепатект, імуноглобулін людини проти вірусу Епштейна-Барр, імуноглобулін антицитомегаловірусний, імуноглобулін людини проти вірусу герпесу звичайного 1 типу, герпесу звичайного 2 типу, імуноглобулін антихламідійний, імуноглобулін протигрипозний, імуноглобулін людини проти *Toxoplasma gondii* та ін.) [2].

Безпосередньо доведено, що введення імуноглобулінів при міокардитах на фоні серцевої недостатності значно покращує стан серцевого м'яза. Мова йде про стандартні імуноглобуліни для внутрішньовенного введення – препарати імуноглобулінів, які містять, в основному, антитіла класу Ig G (інтраглобін, імуноглобулін нормальний людини для внутрішньовенного введення, октагам, біовен, веноглобулін, сандоглобулін, вігам-С, хумаглобін, ендобулін, імуноглобулін нормальний людини для внутрішньовенного введення, тощо) [3]. Проте остаточні дані подвійних сліпих досліджень показали, що в жодному випадку клінічне покращання не корелювало з позитивними гістологічними змінами [2]. Тому питання щодо введення імуноглобулінів повинно вирішуватись індивідуально в кожному окремому випадку.

У «Рекомендаціях із застосування препаратів внутрішньовенних імуноглобулінів (ВВІГ)», представлених Американською асоціацією з вивчення дії медичних препаратів та продуктів харчування (FDA), подані схеми фармако-терапії, в тому числі й імуноглобулінами, таких захворювань як ВІЛ-інфекції, захворювання серцево-судинної системи інфекційного походження: інфекційний ендокардит, хронічний міокардит з аутоімунним компонентом, дилатаційна кардіоміопатія з імунним запаленням тощо [8].

З іншого боку, згідно з вимогами сучасного законодавства, особливо при лікуванні та профілактиці інфекційних хвороб, у тому числі ВІЛ/СНІД, обов'язково має проводитись, власне, пасивна імунопрофілактика препаратами імуноглобулінів (Наказ МОЗ України № 296 від 19.05.2011 р. «Календар профілактичних щеплень»)

Так, пацієнтам з ВІЛ-інфекцією радять проводити ВВІГ-терапію в дозі 400 мг/кг маси тіла кожні 4 тижні. Внутрішньовенний антистафілококовий або антистрептококовий імуноглобулін ефективно застосовують в дозі 0,2–1,0 г/кг внутрішньовенно щоденно у складі комбінованої терапії інфекційного ендокардиту.

Препарати ВВІГ в дозі 2 г/кг або по 400 мг/кг через день протягом перших 10 днів розвитку інфаркту міокарда у дітей (внаслідок синдрому Кавасаки) в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою є стандартом фармако-терапії даної патології. Причому відсутні докази щодо більшої терапевтичної ефективності при цьому при застосуванні інших лікарських засобів [8].

При вираженій хламідійній інфекції серцево-судинної системи показано застосування фторхінолонів III покоління: левофлоксацин – препарат широкого антимікробного спектру бактеріцидної дії, що характеризується високими критеріями переносимості [1]. Бажаною дозою при цьому є 250 мг/добу протягом 14 днів [7].

Хворим з ІХС на фоні стандартної терапії з включенням антиангінальних, антитромбоцитарних, антикоагулянтних препаратів рекомендовано застосування ципрофлоксацину в дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 7–10 днів або доксицикліну (100 мг вну-

трішньовенно інфузійно кожні 12 годин) [5]. Антибіотикотерапія значно знижує ризик розвитку ускладнень у пацієнтів з ІХС, ІМ.

Зацікавленість викликають результати останніх досліджень, які тривали протягом 5-ти років і були присвячені фармакотерапії СНІДу і захворювань, обумовлених ВІЛ-інфекцією, зокрема серцево-судинного профілю.

Вченим вдалось відкрити новий, недорогий і ефективний медикаментозний засіб для лікування СНІДу. Таким засобом проти СНІДу можуть бути лікарські засоби фармакологічної групи статинів, які давно і широко використовуються для зниження рівня холестерину в крові. Дослідження показали, що при прийомі однієї таблетки статину (аторвастатину, правастатину, розувастатину) в дозі 40 мг вдається призупинити розвиток ВІЛ-інфекції, не застосовуючи лікування за методом ВААРТ (високоактивна антиретровірусна терапія) [10, 11].

Антиретровірусна терапія сприяє зниженню рівня запальних реакцій в організмі і потенційно негативних змін в імунній системі, але вплив антиретровірусної терапії (АРВТ) досить обмежений. Гіполіпідемічні препарати, а саме так звані статини – інгібітори метилглутарил-КоА редуктази (*HMG-CoA reductase inhibitors*) здатні знижувати запальні процеси та імунну активацію. Ці явища характерні для ВІЛ-інфекції і супроводжуються ураженням печінки, нирок, серцево-судинної системи, підвищують ризик розвитку онкологічних захворювань [4, 16].

Мова йде про важливе досягнення в медицині, яке дозволяє використовувати нові види фармакотерапії при СНІДі, більш дешеві, менш токсичні і такі, що на сьогоднішній день не мають відомих протипоказань. Це відкриття представляє особливий інтерес для країн, що розвиваються, які особливо потребують дешевих і ефективних лікарських засобів для лікування СНІДу.

Наведені вище аспекти фармакотерапії серцево-судинних захворювань, в патогенезі яких лежить хламідійна, ВІЛ-інфекція або інший мікробний чинник, без сумніву не можуть бути використані для лікування всіх хворих. Призначення препаратів різних фармакологічних груп як у якості монотерапії, так і у вигляді комбінацій у хворих з інфекційними ураженнями серцево-судинної системи можливе лише за наявності суворих показань, коли потенційна ефективність від їх використання переважає потенційний ризик.

Література

1. Буданов С.В., Смирнова Л.Б. Левофлоксацин (таваник) – новый хинолон III поколения. Антимикробная активность, фармакокинетика, клиническое значение // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – № 46 (5). – С.31–38.
2. Гусева С.А., К.В. Курищук Застосування імуноглобуліну для внутрішньовенного введення у клінічній практиці. – К.: Логос, 2002. – 48 с.
3. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии // Под ред. Г.Г. Онищенко, В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева, В.В. Поспеловой. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.
4. Комар С.В., Посохова К.А., Вікторов О.П. та ін. Побічні реакції антиретровірусних препаратів // Укр. мед. часопис. – 2009. – 2 (70). – С. 136–144.
5. Нетяженко В., Пленова О. Міокардити в практиці лікаря-інтерніста: сучасні погляди на класифікацію, діагностику та лікування // Ліки України. – 2004. – № 5. – С.13–16.
6. Рудьк Ю.С. Применение цiproфлоксацина у больных ишемической болезнью сердца с серологическими маркерами *Chlamydia pneumoniae* // Клінічна фармація. – 2002. – Т.6. – № 4. – С.10–13.
7. Чинов Г.П., Пritуло О.А. и др. Левофлокс: опыт использования в венерологической практике // Мистецтво лікування. – 2004. – № 7 (013). – С.43–45.
8. Чопик В.В., Федоров Ю.В., Ліщук-Якимович Х.О. Імуноглобуліни для доведеного введення: перспективи застосування в кардіології // Мистецтво лікування. – 2005. – № 4 (020). – С.98–103.
9. Angiolillo D.J., Liuzzo G., Candia E. Is the Response to Chlamydia Pneumoniae Infection in Unstable Angina Genetically Mediated? The Role of the Lewis Antigenic System // J.Am.Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35, Suppl.A. – P. 359.
10. Marche C., Trophime D., Mayorga R. Cardiac involvement in AIDS: a pathological study. In: International Conference on AIDS, Stockholm. – 1984. – № 4. – P. 403.
11. Nieto F.J. Infections and atherosclerosis: nucleues from an old hypothesis? // Am.J.Epidemiol. – 1998. – Vol.148. – P. 937–948.
12. Opavsky M.A., Penninger J., Aitken K. et al. Susceptibility to myocarditis is dependent on the response of T Lymphocytes to coxsackieviral infection // Circ. Res. – 1999. – Vol. 85. – P. 551–558.
13. Osterhaus Adme, Fouchier Ram. Clinical impact and diagnosis of human metapneumovirus infection // Pediatr. Infect. Dis.J. – 2004. – Vol. 23 (1). – P. 25–28.
14. Shimada K., Daida H., Mokuno H., et al. Association of seropositivity for antibody to Chlamydia-specific lipopolysaccharide and coronary artery disease in Japanese men // Jpn. Circ. – 2001. – Vol.65, №3. – P.182–187.
15. Smieja M., Cronin L., Levine M. Previous exposure to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* and other infections in Canadian patients with ischemic heart disease // Can. J. Cardiol. – 2001. – Vol.17, №3. – P.270–276.
16. Vaugham C.J., Gotto A.M., Basson C.T. The evolving role of statins in in the management of atherosclerosis // J.Am.Coll.Cardiol. – 2000. – Vol.35. – P.1–10.