

УДК: 616.12 – 085.33

Л.В. ЖУРАВЛЕВА<sup>1</sup>, д. мед. н., профессор; М.В. КУЛИКОВА<sup>1</sup>, И.В. КУЗНЕЦОВ<sup>2</sup><sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет;<sup>2</sup>КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харьков/

## Факты и гипотезы антибактериальной терапии в кардиологии

### Резюме

Целью статьи является изучение и предоставление данных анализа актуальных рекомендаций по применению антибактериальной терапии в кардиологической практике. Кроме того, в обзоре уделено внимание результатам некоторых опубликованных в настоящее время исследований, данным литературы о влиянии антибиотиков на риск развития и профилактику ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

**Ключевые слова:** антибактериальная терапия, инфекционный эндокардит, хроническая ревматическая болезнь сердца, миокардит, перикардит, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, профилактика

Устойчивость к антибактериальным препаратам в настоящее время является серьезной проблемой здравоохранения. Изменение моделей устойчивости к антибиотикам, рост затрат на разработку и внедрение новых антибиотиков сделал выбор оптимальных схем антибиотикотерапии более сложным, чем когда-либо прежде. Кроме того, история учит нас, что если мы не используем антибиотики строго по показаниям – они теряют свою эффективность.

В кардиологической практике общепринятым является использование антибактериальных препаратов у пациентов с инфекционным эндокардитом [1], ревматической болезнью сердца, лечение которых регламентировано в соответствующих протоколах.

Новые клинические рекомендации Европейского общества кардиологов по инфекционному эндокардиту (ИЭ) появились в 2015 году. Основными вопросами, на которых сосредоточилась рабочая группа данного документа, были профилактика, значение визуализирующих методов диагностики, новые диагностические критерии и раннее оперативное лечение ИЭ. Антибиотикопрофилактику рекомендовано использовать у пациентов высокого риска развития ИЭ, которым предстоит проведение стоматологических процедур, предполагающих вмешательства на десне или периапикальной области зубов, а также в случае перфорации слизистой оболочки полости рта. Такие пациенты должны получать амоксициллин или ампициллин, в случае аллергии на пенициллин – клиндамицин. При проведении процедур, связанных с вмешательством на других органах и системах – желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система, органы дыхания, а также кожа и мягкие ткани, – не рекомендовано проводить антибиотикопрофилактику.

Лечение ИЭ основано на эрадикации возбудителя с помощью антибактериальных препаратов. Общие принципы и

методы использования антибиотиков для лечения эндокардита протеза клапана (ЭПК) и эндокардита нативного клапана (ЭНК) сходны, за исключением стафилококкового ЭПК, в схему лечения которого должен быть включен рифампицин. Длительность лечения ЭПК составляет минимум 6 недель, ЭНК – 2–6 недель. Определение длительности лечения основано на первом дне эффективности терапии – отрицательный посев крови в случае исходно положительного. Новый курс антибиотикотерапии рекомендовано проводить только в случае положительного посева с клапанов, а выбор препарата осуществляется с учетом чувствительности последнего полученного бактериального материала. Согласно текущим рекомендациям были изменены показания к назначению аминогликозидов. Данную группу препаратов не рекомендовано использовать при стафилококковых ЭНК в связи с ее сомнительными клиническими преимуществами, но высокой нефротоксичностью [2]. С целью предупреждения устойчивости к рифампицину данный препарат рекомендовано использовать только при наличии инородных тел, включая ЭПК, после 3–5 дней эффективной антибактериальной терапии и исчезновения бактериемии. Рифампицин оказывается эффективным в комбинациях против дремлющих бактерий внутри биопленок [3]. Для лечения стафилококкового эндокардита рекомендовано использование даптомицина в высоких дозах один раз в сутки в комбинации со вторым антибиотиком [4], а также фосфомицин. Для лечения пенициллин-чувствительных ротовых и пищеварительных стрептококков может быть использован нетилмицин, однако применение данного препарата ограничено из-за его отсутствия во многих европейских странах.

Рассмотрим рекомендуемые режимы антибактериальной терапии ИЭ, вызванного различными наиболее частыми возбудителями. При неосложненных случаях ИЭ, вызванного чув-

ствительной к пенициллину группой пероральных стрептококков, может быть использована короткая 2-недельная терапия пенициллином и цефтриаксоном в сочетании с гентамицином или нетилмицином [5]. При наличии аллергии к  $\beta$ -лактамам рекомендовано использовать ванкомицин. Принципы антибактериальной терапии пенициллин-устойчивых стрептококков сходны с таковыми при лечении пенициллин-чувствительных форм, за исключением того, что в случаях пенициллин-устойчивой флоры аминогликозиды назначаются минимум на 2 недели, а краткосрочные курсы не используются. Антибактериальная терапия ИЭ, вызванного стафилококками, основана на применении клоксациллина или оксациллина. В качестве альтернативной терапии можно использовать ко-тримоксазол в комбинации с клиндамицином [6]. В случаях, когда  $\beta$ -лактамы не могут быть назначены, рекомендовано использовать даптомицин в комбинации с другими антистафилококковыми препаратами с целью повышения эффективности и борьбы с развитием резистентности. Лечение ЭПК, вызванного стафилококками, отличается от лечения ЭНК длительностью терапии, возможностью применения аминогликозидов или рифампицина через 3–5 дней после эффективной терапии антибиотиками и исчезновения бактериемии. Данные рекомендации связаны с наличием антагонистического эффекта комбинации рифампицина с антибактериальными препаратами в отношении размножающихся бактерий и синергии против дремлющих бактерий [7]. Метициллин-устойчивые стафилококки вырабатывают низкоаффинный связывающийся протеин 2а (РВР2а), который приводит к развитию перекрестной устойчивости к  $\beta$ -лактамам. В связи с этим, поиск новых вариантов лечения у таких пациентов очень актуален. В рекомендациях рассматривается возможность применения ванкомицина или даптомицина, которые необходимо назначать в высоких дозах и комбинировать с другими антибактериальными препаратами. При лечении ЭНК рекомендуется комбинировать даптомицин с фосфомицином, а при лечении ЭПК – с гентамицином, рифампицином [8, 9]. Альтернативные схемы терапии могут включать фосфомицин, а также имипенем,  $\beta$ -лактамы нового поколения (цефатролин), которые обладают высокой аффинностью РВР2а [10, 11], однако лечение данных клинических случаев необходимо проводить совместно с инфекционистом.

Целью лечения пациентов с хронической ревматической болезнью сердца является предупреждение повторных ревматических атак и прогрессирования заболевания у лиц, перенесших острую ревматическую лихорадку (ОРЛ). В связи с этим после проведения этиотропной терапии, направленной на эрадикацию  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А (БГСА), рекомендовано начинать проведение вторичной профилактики. С этой целью используют бензатинабензилпенициллин в дозе 2,4 млн ЕД внутримышечно (в/м) 1 раз в 3 недели. Для каждого пациента длительность вторичной профилактики индивидуальна. Для больных, которые перенесли ОРЛ без кардита, курс вторичной профилактики составляет не менее 5 лет после атаки, для больных с наличием кардита без развития порока сердца – не менее 10 лет. Пациенты с пороком сердца, в том числе те, которым проведено оперативное

лечение, нуждаются в проведении пожизненной вторичной профилактики. Экстенциллин представляет собой форму бензатинабензилпенициллина и может быть использован у пациентов, перенесших ОРЛ. Может также применяться бициллин-1, который назначают 1 раз в 7 дней. Важно отметить, что пациенты с ревматическими пороками сердца представляют собой категорию лиц умеренного риска развития ИЭ, в связи с чем им необходимо проводить антибиотикопрофилактику при выполнении различных медицинских вмешательств, которые могут сопровождаться бактериемией. Так, при стоматологических процедурах, манипуляциях на пищеводе, дыхательных путях рекомендован прием амоксициллина в дозе 2 г внутрь за 1 час до проведения процедуры. Как альтернативный вариант возможно назначение ампициллина в дозе 2 г внутривенно (в/в) или в/м за 30 минут до проведения процедуры. В случаях аллергической реакции на пенициллины рекомендовано применение клиндамицина, цефалексина, азитромицина или кларитромицина в стандартных дозировках. При проведении медицинских вмешательств на органах желудочно-кишечного, урогенитального тракта также применяется амоксициллин в дозе 2 г внутрь за 1 час до процедуры или ампициллин 2 г в/м или в/в за 30 минут до процедуры; при наличии аллергии – ванкомицин в дозе 1 г внутривенно в течение 1–2 часов [12, 13].

Применение антибактериальной терапии при миокардитах предполагается в случае верификации возбудителя. Так, в зависимости от возбудителя бактериального миокардита возможно применение ингибиторов защищенных пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов (тобрамицин), фторхинолонов (орфлоксацин), макролидов, карбопенемов и др. [14].

В последнее время получены данные об участии различных возбудителей в развитии других патологических состояний сердца. Многочисленные сероэпидемиологические исследования с участием животных демонстрируют возможную связь между *Chlamydia pneumoniae* и развитием атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ). Если эта связь существует, можно предполагать, что применение некоторых антибактериальных препаратов может оказывать положительное влияние на риск возникновения острого коронарного синдрома (первичная профилактика), а также на его клиническое течение в последующем (вторичная профилактика). Предварительные данные клинических испытаний предполагают, что лечение с помощью новых антибиотиков группы макролидов может улучшить исход после ишемических событий, а воздействие тетрациклинов или хинолонов может снизить риск развития ИМ, возникшего впервые [15]. Тем не менее, на сегодняшний день применение антибактериальной терапии в качестве лечения или профилактики ИБС не рекомендуется.

При анализе новых случаев ИМ учитывается, как правило, наличие хорошо известных факторов риска развития атеросклероза, таких как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, низкая физическая активность, курение. Учитывая тот факт, что ИБС является основной причиной заболеваемости и смертности в промышленно развитых странах, вероятнее всего, этого недостаточно, и поиск дополнительных

факторов риска является важным научным направлением [16, 17]. *Chlamydia pneumoniae* впервые была обнаружена в 1960-х годах и только около 30 лет назад выделена из тканей органов дыхания и идентифицирована как респираторный патоген [15, 18]. Хламидийная инфекция является причиной различной патологии человека, которая включает не только хорошо известные и типичные урогенитальные заболевания, пневмонии, инфекции верхних дыхательных путей. Перечень заболеваний, развитие которых, возможно, связано с участием данного патогена, растет. В ходе последующего изучения были получены данные о высокой распространенности повышенных титров антител к *Chlamydia pneumoniae* у пациентов с ИМ, что позволило сделать предположение о возможном участии данной инфекции в развитии атеросклероза, ИБС и ИМ [19, 20]. Однако это предположение является достаточно противоречивым и не было подтверждено во всех исследованиях. Так, анализ трех исследований, проведенных в США, не показал наличия связи между сывороточными антителами (IgG) и последующими кардиоваскулярными событиями [21, 22]. В ходе данных исследований сравнивали уровни титров IgG у пациентов с ИБС с таковыми у субъектов контрольной группы. Как оказалось, изучение патоморфологических образцов человека [23–25] и лабораторных животных [26–28] предоставили дополнительные доказательства того, что инфекция *Chlamydia pneumoniae* может играть определенную роль в развитии атеросклероза и ИБС. Вероятнее всего, колонизация этим возбудителем стенок артерии при хроническом инфекционном процессе приводит к дисфункции и нарушению гомеостаза эндотелия сосудов, способствуя развитию атеросклеротического процесса и хронической сердечно-сосудистой патологии. В контексте общественного здравоохранения фактор риска развития заболевания должен быть достаточно значимым и распространенным. *Chlamydia pneumoniae* является наиболее частым возбудителем инфекций дыхательных путей во всех возрастных группах, который распространяется с выделениями из респираторного тракта [29]. В промышленно развитых странах распространенность повышенных титров антител к хламидийной инфекции рассматривается как маркер ранних инфекций с участием этого агента и составляет около 50–70% в популяции среднего возраста [30]. Наличие *Chlamydia pneumoniae* у субъективно здоровых, бессимптомных пациентов также не является редкостью [31]. Респираторные инфекции, вызванные хламидией, обычно характеризуются мягким клиническим течением и часто остаются без внимания медицинского персонала. Основными симптомами таких инфекций являются умеренная лихорадка, охриплость и кашель. В связи с этим для лечения данных состояний редко используют антибактериальные препараты, что приводит к тому, что процесс становится хроническим.

Если причинно-следственная связь между бактериальными инфекциями с участием *Chlamydia pneumoniae* и риском развития ИБС и ИМ действительно существует, можно предполагать, что воздействие некоторых антибиотиков может снизить риск развития кардиоваскулярной патологии. Выбор лечения, направленного на эрадикацию *Chlamydia pneumoniae*, оста-

ется не регламентированным. Были проведены исследования *in vitro* для оценки ингибирующих концентраций, необходимых для уничтожения бактерий, но подобная информация, полученная в ходе исследований *in vivo*, является недостаточной. Однако именно данные исследований, проведенных в естественных условиях, имеют большое значение, так как фармакокинетические свойства антибиотиков (например, способность проникать в инфицированные ткани) играют важную роль для достижения успешного лечения инфекций в естественной среде. На основе имеющейся информации антибактериальные препараты тетрациклинового ряда (тетрациклин, окситетрациклин, миноциклин) являются эффективными в отношении хламидийной инфекции. Кроме того, группа макролидов (азитромицин, рокситромицин, кларитромицин) также обладает высокой активностью в отношении *Chlamydia pneumoniae*, в то время как эффективность эритромицина в средних дозировках является низкой.

Высокой эффективностью *in vitro* в отношении хламидии обладают также антибиотики группы хинолонов (гептафлоксацин), но данные о более детальных исследованиях с участием пациентов отсутствуют. На сегодняшний день данный представитель антибиотиков снят с производства в связи с развитием побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Что касается других хинолонов (ципрофлоксацин, норфлоксацин), эффективность их ингибирующих минимальных концентраций *in vitro* предполагает некоторую антибактериальную активность и в естественных условиях. Сульфаниламиды и β-лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины) не являются эффективными при лечении хламидийной инфекции [32]. Таким образом, важно подчеркнуть, что сравнение эффективности различных групп антибактериальных препаратов затруднено, поскольку эффективность *in vitro* не обязательно отражает их клиническую эффективность *in vivo*.

В отношении изучения влияния антибиотиков при лечении пациентов с ИБС и ИМ большое внимание было уделено результатам двух клинических исследований, которые оценивали эффективность макролидов в ранние сроки после острого коронарного синдрома [33, 34]. Сравнение этих исследований ограничивается тем, что в одном из них принимали участие лица с повышенными титрами антител к хламидии, в то время как в другое были включены лица, которые не имели повышенные титры антител к хламидии. Более того, лечение антибиотиками начиналось в ранние сроки после ишемического события в одном исследовании [33], а в другом – в различные моменты времени после ИМ [34]. Оба исследования были довольно небольшими (n=220 и n=202 соответственно), но предоставили интригующие предварительные результаты. Gurfinkel и соавторы в качестве лечения пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ без зубца Q применяли плацебо или рокситромицин в дозе 150 мг внутрь дважды в сутки в течение 30 дней и анализировали данные через 1 месяц, 90 и 180 дней. Конечными точками в данном исследовании были кардиальная смерть, развитие ИМ и тяжелые рецидивирующие эпизоды стенокардии [35]. В последующем авторы сообщили о статистически значимой разнице между лечением в группах

уже через 30 дней наблюдения: в группе плацебо было 9 субъектов с тройной конечной точкой (тяжелая рецидивирующая стенокардия с острым развитием ИМ с последующим смертельным исходом), в то время как в группе рокситромицина был только один субъект с таким исходом [33].

В другом исследовании Anderson и соавторы рандомизировали участников с повышенными титрами антител к хламидии и ИБС, которые получали либо плацебо, либо 3-месячный курс азитромицина. В результате не было выявлено никакой статистически достоверной разницы в отношении клинических исходов (неблагоприятные ишемические сердечные события), но в группе лечения азитромицином отмечались значительно более низкие уровни маркеров воспаления (интерлейкин-6, С-реактивный белок), чем в группе плацебо [36].

Данные этих исследований предполагают, что у макролидных антибиотиков, азитромицина и рокситромицина, есть некоторое влияние на маркеры воспаления и клинические исходы после острого коронарного синдрома. Однако эти заключения еще не позволяют сделать вывод о том, что существует причинно-следственная связь участия *Chlamydia pneumoniae* в исходе и выживаемости пациентов с ИБС. Наблюдаемые результаты действительно свидетельствуют о некотором эффекте этих антибиотиков, но остается неясным, связано это с эрадикацией *Chlamydia pneumoniae* или с некоторыми другими фармакологическими неантибиотическими эффектами макролидов. Так, данные, представленные Anderson и соавторами [36], и окончательный анализ Gurfinkel и соавторов [35] свидетельствуют о том, что положительные эффекты макролидов могут иметь непродолжительное действие и основываться на противовоспалительном эффекте этих соединений, а не на антибиотических свойствах.

Кроме того, антибактериальные препараты группы макролидов наряду с тетрациклинами продемонстрировали дополнительные фармакологические эффекты помимо антибактериальных свойств, такие как антиоксидантная активность и ингибирующее действие на металлопротеиназы, которые, в свою очередь, участвуют в формировании нестабильной бляшки и ее разрыва. Таким образом, ингибирование металлопротеиназ может привести к стабилизации ранее нестабильной атеросклеротической бляшки и улучшению клинического исхода у больных с нестабильной ИБС независимо от антибактериальной эффективности этих групп антибиотиков [37, 38].

В ряде исследований также изучались вопросы первичной профилактики ИМ с использованием антибактериальной терапии. Эти эпидемиологические исследования были основаны на двух гипотезах. Первая: ассоциация *S. pneumoniae* и ИБС широко распространена, клиническое течение таких инфекций часто бывает мягким, и соответствующая ликвидация редко проводится среди широких слоев населения. Вторая: приверженность определенным антибиотикам может изменить риск развития острого ИМ, независимо от показаний к антибиоту. Результаты проведенных исследований оказались достаточно противоречивыми. Однако данные, полученные в ходе исследования Meier и соавторов [39], говорят о снижении риска развития ИМ в результате воздействия тетрациклинов или хинолонов. Наблюдаемый эффект действительно может

отражать реальные результаты, что связано с эрадикацией *S. pneumoniae* из организма или, как обсуждалось выше, в связи с другими фармакологическими механизмами данных антибиотиков, такими как противовоспалительное действие.

## Выводы

Применение антибактериальной терапии является неотъемлемой частью протоколов лечения серьезных поражений сердечно-сосудистой системы. Ряд рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению первичной и вторичной профилактики инфаркта миокарда с помощью применения антибактериальных препаратов, продемонстрировал доказательства того, что некоторые антибиотики могут оказывать влияние на течение атеросклероза, ишемической болезни сердца, а также инфаркта миокарда. Тем не менее, необходимы дополнительные крупномасштабные клинические исследования для получения данных о том, действительно ли некоторые антибиотики способны изменить течение ишемической болезни сердца, как указано в этих предварительных выводах. Такие контролируемые клинические исследования должны быть с привлечением к участию большого количества пациентов с повышенным титром антител к бактериям, которые не имеют основных факторов риска развития ишемической болезни сердца. До тех пор, пока не будет достигнуто более глубокое понимание молекулярных механизмов инфекции, вызванной атеросклерозом, использование антибиотиков в профилактике и лечении ишемической болезни сердца является преждевременным.

Таким образом, дальнейшее изучение влияния инфекции на развитие кардиоваскулярной патологии с целью поиска новых факторов риска и методов их профилактики является перспективным научным направлением.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список использованной литературы

1. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) / G. Habib, P. Lancellotti, M.J. Antunes [et al.] // Eur. Heart J. – 2015. Aug 29. [Epub ahead of print].
2. Cosgrove S.E. Initial low-dose gentamicin for staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis is nephrotoxic / S.E. Cosgrove, G.A. Vigiiani, V.G. Fowler et al. // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 48. – P. 713–721.
3. Miro J.M. Addition of gentamicin or rifampin does not enhance the effectiveness of daptomycin in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / J.M. Miro, C. Garcia-de-la-Maria, Y. Armero et al. // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53. – P. 4172–4177.
4. Kullar R. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis / R. Kullar, A.M. Casapao, S.L. Davis et al. // J. Antimicrob. Chemother. – 2013. – Vol. 68. – P. 2921–2926.
5. Francioli P. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study / P. Francioli, W. Ruch, D. Stamboulian // Clin. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 21. – P. 1406–1410.
6. Casalta J.P. Treatment of staphylococcus aureus endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin—preliminary report / J.P. Casalta, C. Zaratzian, S. Hubert et al. // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2013. – Vol. 42. – P. 190–191.
7. Riedel D.J. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* / D.J. Riedel, E. Weekes, G.N. Forrest // Antimicrob. Agents Chemother. – 2008. – Vol. 52. – P. 2463–2467.

8. Miro J.M. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in aureus endocarditis / J.M. Miro, J.M. Entenza, M. Velasco, X. Castaneda et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – P. 4511–4515.
9. Rose W.E. Daptomycin activity against *Staphylococcus aureus* following vancomycin exposure in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations / W.E. Rose, S.N. Leonard, G. Sakoulas et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52. – P. 831–836.
10. del Rio Gasch O. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial / O. del Rio Gasch, A. Moreno, C. Pena, J. Cuquet et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59. – P. 1105–1112.
11. Tattevin P. Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftaroline: a multicentre observational study / P. Tattevin, D. Boutoille, V. Vitrat et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2014. – Vol. 69. – P. 2010–2013.
12. Пайл К. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход. Перевод с англ. / К. Пайл, Л. Кеннеди / Под ред. Н.А. Шостак. – М.: Гэотар-Медиа, 2011.
13. Насонова С.Л. Клинические рекомендации. Ревматология. 2-е изд. / С.Л. Насонова // Ревматология: национальное руководство. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 711 с.
14. Рекомендации РНМОТ и ОССН по диагностике и лечению миокардитов / Под ред. Е.В. Шляхто. – Москва, 2012.
15. Meier C.R. Antibiotics in the prevention and treatment of coronary heart disease / C.R. Meier // *The Journal of Infectious Diseases.* – 2000. – №181(Suppl. 3). – P. 558–562.
16. American Heart Association 2000 heart and stroke statistical update. – Dallas: AHA, 1999.
17. Sans S. The burden of cardiovascular disease mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe / S. Sans, H. Kesteloot, D. Kromhout // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol. 18. – P. 1231–1248.
18. Grayston J.T. A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections / J.T. Grayston, C. Kuo, S. Wang, J. Altman // *Engl. J. Med.* – 1986. Vol. 315. – P. 161–168.
19. Fagerberg B. *Chlamydia pneumoniae* but not cytomegalovirus antibodies are associated with future risk of stroke and cardiovascular disease / B. Fagerberg, J. Gnarpe, H. Gnarpe, S. Agewall, J. Wikstrand // *Stroke.* – 1999. – Vol. 30. – P. 299–305.
20. Strachan D.P. Relation of *Chlamydia pneumoniae* serology to mortality and incidence of ischemic heart disease over 13 years in the Caerphilly prospective heart disease study / D.P. Strachan, D. Carrington, M.A. Mendall, et al. // *BMJ.* – 1999. – Vol. 318. – P. 1035–1040.
21. Ridker P.M. Prospective study of *Chlamydia pneumoniae* IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction / P.M. Ridker, R.B. Kundsins, M.J. Stampfer, S. Poulin, C.H. Hennekens // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 1161–1164.
22. Nieto F.J. *Chlamydia pneumoniae* infection and incident coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities study / F.J. Nieto, A.R. Folsom, P.D. Sorlie, J.T. Grayston, S.P. Wang, L.E. Chambless // *Am. J. Epidemiol.* – 1999. – Vol. 150. – P. 149–156.
23. Jackson L.A. Specificity of detection of *Chlamydia pneumoniae* in cardiovascular atheroma / L.A. Jackson, L.A. Campbell, R.A. Schmidt et al. // *Am. J. Pathol.* – 1997. – Vol. 150. – P. 1785–1790.
24. Kuo C. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in coronary arteries of young adults (15–34 years old) / C. Kuo, J.T. Grayston, L.A. Campbell, Y.A. Goo et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – Vol. 92. – P. 6911–6914.
25. Ramirez J.A. *Chlamydia pneumoniae*/Atherosclerosis Study Group. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis / J.A. Ramirez // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 125. – P. 979–982.
26. Laitinen K. *Chlamydia pneumoniae* infection induces inflammatory changes in the aortas of rabbits / K. Laitinen, A. Laurila, L. Pyhala, M. Leinonen, P. Saikku // *Infect. Immun.* – 1997. – Vol. 65. – P. 4832–4835.
27. Muhlestein J.B. Infection with *Chlamydia pneumoniae* accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model / J.B. Muhlestein, J.L. Anderson, E.H. Hammond et al. // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 633–636.
28. Hu H. The atherogenic effects of *Chlamydia* are dependent on serum cholesterol and specific to *Chlamydia pneumoniae* / H. Hu, G.N. Pierce, G. Zhong // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103. – P. 747–753.
29. Kauppinen M. *Pneumonia* due to *Chlamydia pneumoniae*; prevalence, clinical features, diagnosis, and treatment / M. Kauppinen, P. Saikku // *Clin. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 21 (suppl. 3). – P. 244–252.
30. Cook P.J. Clinical aspects of *Chlamydia pneumoniae* infection / P.J. Cook, D. Honeybourne // *Presse Med.* – 1995. – Vol. 24. – P. 278–282.
31. Hyman C.L. Prevalence of asymptomatic nasopharyngeal carriage of *Chlamydia pneumoniae* in subjectively healthy adults: assessment of polymerase chain reaction-enzyme immunoassay and culture / C.L. Hyman, P.M. Roblin, C.A. Gaydos, T.C. Quinn, J. Schachter, M.R. Hammerschlag // *Clin. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 20. – P. 1174–1178.
32. Kuo C. In vitro activities of azithromycin, clarithromycin, and other antibiotics against *Chlamydia pneumoniae* / C. Kuo, L.A. Jackson LA, A. Lee, J.T. Grayston // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1996. – Vol. 40 – P. 2669–2670.
33. Gurfinkel E. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study / E. Gurfinkel, G. Bozovich, A. Daroca, E. Beck, B. Mautner // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 404–407.
34. Gupta S. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction / S. Gupta, E.W. Leatham, D. Carrington, M.A. Mendall, J.C. Kaski, J. Camm // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 404–407.
35. Gurfinkel E. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes / E. Gurfinkel, G. Bozovich, E. Beck, E. Testa, B. Livellara, B. Mautner for the ROXIS Study Group // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 20 – P. 121–127.
36. Anderson J.L. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection / J.L. Anderson, J.B. Muhlestein, J. Carlquist, A. Allen, S. Trehan, C. Nielson // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 1540–1547.
37. Martin D. Alternative hypothesis for efficacy of macrolides in acute coronary syndromes / D. Martin, J. Bursill, M.R. Qui, S.N. Breit, T. Campbell // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1858–1859.
38. Rajagopalan S. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability / S. Rajagopalan, X.P. Meng, S. Ramasamy, D.G. Harrison, Z.S. Galis // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98. – P. 2572–2579.
39. Meier C.R. Antibiotics and risk of subsequent first-time myocardial infarction / C.R. Meier, L.E. Derby, S.S. Jick, C. Vasilakis, H. Jick // *JAMA.* – 1999. – Vol. 281. – P. 427–431.

## Резюме

### Факти та гіпотези антибактеріальної терапії в кардіології

Л.В. Журавльова<sup>1</sup>, М.В. Кулікова<sup>1</sup>, І.В. Кузнецов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет;

<sup>2</sup>ЗКОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харків

Метою статті було вивчення та надання даних аналізу актуальних рекомендацій щодо застосування антибактеріальної терапії в кардіологічній практиці. Крім того, в цьому огляді приділено увагу результатам деяких опублікованих на даний час досліджень, даним літератури щодо впливу антибіотиків на ризик розвитку та профілактику ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда.

**Ключові слова:** антибактеріальна терапія, інфекційний ендокардит, хронічна ревматична хвороба серця, міокардит, перикардит, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, профілактика

Стаття надійшла в редакцію: 18.07.2017

Стаття пройшла рецензування: 09.08.2017

Стаття прийнята до друку: 29.08.2017

## Summary

### Facts and hypotheses of antibacterial therapy in cardiology

L.V. Zhuravlyova<sup>1</sup>, M.V. Kulikova<sup>1</sup>, I.V. Kuznetsov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University;

<sup>2</sup>Communal Health Protection Institution «Kharkiv Regional Clinical Hospital – Center of Emergency Medical Care and Disaster Medicine»

The purpose of the article was to study and provide data analysis of current recommendations on the use of antibiotic therapy in cardiac practice. In addition, this review focuses on the results of some published studies, literature data on the effect of antibiotics on the risk of developing and preventing coronary heart disease and myocardial infarction.

**Key words:** antibacterial therapy, infective endocarditis, chronic rheumatic heart disease, myocarditis, pericarditis, coronary heart disease, myocardial infarction, prevention

Received: 18.07.2017

Reviewed: 09.08.2017

Published: 29.08.2017