

## ЛЕКЦИИ

## Общие принципы антимикробной терапии инфекционного эндокардита

А.И. Данилов, С.Н. Козлов

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

**Для корреспонденции:** А.И. Данилов. Смоленский государственный медицинский университет. г. Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28. andrei.danilov@antibiotic.ru.

Назначение адекватной антимикробной терапии пациентам с инфекционным эндокардитом приводит к снижению смертности и излечению с минимальными анатомическими изменениями клапанного аппарата сердца. При этом следует отметить, что существующая практика назначения антимикробных препаратов при инфекционном эндокардите в Российской Федерации не всегда соответствует современным рекомендациям.

**Ключевые слова.** *Инфекционный эндокардит, антимикробная терапия, рекомендации.*

Несмотря на достигнутый прогресс в ранней диагностике и лечении, инфекционный эндокардит (ИЭ) продолжает ассоциироваться с развитием тяжелых осложнений и высокой смертностью [1]. В течение последних десятилетий увеличилось количество и изменилось соотношение основных факторов риска ИЭ. Наиболее важную роль стали играть инъекционная наркомания, кардиохирургические операции и инвазивные медицинские манипуляции, что привело к смене ведущего возбудителя, которым в настоящее время, согласно большинству исследований, является *Staphylococcus aureus* [2,3].

В последние годы отмечается рост резистентности большинства возбудителей к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике. В случае ИЭ основную проблему представляют метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) и штаммы *Enterococcus* spp. с высоким уровнем резистентности к аминогликозидам [1,4]. Долгое время единственным антибиотиком, высоко активным в отношении MRSA, был ванкомицин. Однако в последние годы все чаще регистрируются случаи сниженной чувствительности *S. aureus* к данному препарату. В настоящее время разработаны и внедрены в клиническую практику

несколько новых антистафилококковых препаратов. Одним из них является даптомицин, обладающий высокой активностью как в отношении метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* (MSSA), так и MRSA, а также в отношении штаммов со сниженной чувствительностью к гликопептидам [5]. Следует отметить, что преобладание *S. aureus* в структуре возбудителей ИЭ обуславливает острое течение инфекционного процесса и высокую частоту тромбоэмболических осложнений [6,7].

#### Принципы антимикробной терапии инфекционного эндокардита

Основополагающими принципами лечения пациентов с ИЭ являются своевременное назначение и длительное проведение антимикробной терапии. При этом предпочтительно применение препаратов с бак терицидной активностью в высоких дозах [5,8]. При ведении пациентов с ИЭ чаще всего используются рекомендации Европейского общества кардиологов 2015 г., в соответствии с которыми антимикробная терапия данного заболевания должна по возможности носить этиотропный характер [8].

В этиологической структуре ИЭ ведущую роль играют грамположительные микроорганизмы, среди которых чаще всего выделяют стафилококки, стрептококки и энтерококки [1]. В случае выделения стрептококков препаратами выбора являются бензилпенициллин, амоксициллин и цефтриаксон. При аллергии на бета-лактамы антибиотики допустимо применение ванкомицина. С целью сокращения сроков антимикробной терапии до 2 недель рекомендуется добавление аминогликозидов II поколения (табл. 1 и 2) [8].

В случае бактериемии, вызванной MSSA, при поражении как нативных, так и протезированных клапанов препаратом выбора считают оксациллин (табл. 3). У пациентов с

**Для цитирования:** Данилов А.И., Козлов С.Н. Общие принципы антимикробной терапии инфекционного эндокардита. *Клин фармакол тер* 2019;28(2):57-60. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-57-60.

## ЛЕКЦИИ

**ТАБЛИЦА 1. Антимикробная терапия ИЭ, вызванного высокочувствительными штаммами стрептококков (минимальная подавляющая концентрация пенициллина  $\leq 0,125$  мг/л)**

Препараты	Доза, путь введения	Длительность	Комментарий
<i>Четырехнедельная терапия</i>			
Бензилпенициллин или амоксициллин или цефтриаксон	12-18 млн ЕД/сут в/в в 4-6 введений	4 недели	Предпочтительно у пациентов старше 65 лет, с нефропатией и поражением VIII пары черепно-мозговых нервов. При ИЭ протезированных клапанов – 6 нед
	100-200 мг/кг/сут в/в в 4-6 введений	4 недели	
	2 г/сут в/в или в/м в 1 введение	4 недели	
<i>Двухнедельная терапия</i>			
Бензилпенициллин или амоксициллин или цефтриаксон + гентамицин или нетилмицин	12-18 млн ЕД/сут в/в в 4-6 введений	2 недели	Допустимо в случае неосложненного ИЭ нативных клапанов
	100-200 мг/кг/сут в/в в 4-6 введения	2 недели	
	2 г/сут, в/в или в/м в 1 введение	2 недели	
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	2 недели	
	4-5 мг/кг/сут в/в в 1 введение	2 недели	
<i>При аллергии на бета-лактамы</i>			
Ванкомицин	30 мг/кг/сут в/в в 2 введения	4 недели	При ИЭ протезированных клапанов – 6 нед

**ТАБЛИЦА 2. Антимикробная терапия ИЭ, вызванного относительно резистентными штаммами стрептококков (минимальная подавляющая концентрация пенициллина 0,250-2 мг/л)**

Препараты	Доза, путь введения	Длительность	Комментарий
<i>Стандартная схема</i>			
Бензилпенициллин или амоксициллин или цефтриаксон + гентамицин	12-18 млн ЕД в/в в 4-6 введений	4 недели	При ИЭ протезированных клапанов – 6 нед
	100-200 мг/кг/сут в/в в 4-6 введений	4 недели	
	2 г/сут в/в или в/м в 1 введение	4 недели	
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	2 недели	
<i>При аллергии на бета-лактамы</i>			
Ванкомицин + гентамицин	30 мг/кг/сут, в/в в 2 введения	4 недели	При ИЭ протезированных клапанов – 6 нед
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	2 недели	

аллергией на бета-лактамы или имеющих бактериемию, вызванную MRSA, предпочтение следует отдавать ванкомицину (табл. 4) [8].

В условиях ведущей роли *S. aureus* в этиологической структуре ИЭ и увеличения частоты бактериемии, вызванной MRSA, проведено достаточно большое количество исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность стандартной схемы (ванкомицин + гентамицин) и даптомицина. В большинстве из них даптомицин не уступал стандартной схеме по эффективности, что обосновывает его назначение при бактериемии, вызванной MRSA. Преимуществами даптомицина являются отсутствие нефротоксичности, а также гораздо более низкий уровень резистентности микроорганизмов по сравнению с ванкомицином. Вместе с тем, высокая стоимость даптомицина и отсутствие дженериков существенно ограничивают частоту назначения этого препарата [8].

Учитывая возможность образования биопленок при стафилококковом ИЭ протезированных клапанов, с

целью повышения эффективности терапии через 3-5 дней после ее назначения рекомендуется добавление рифампицина [3,8].

При энтерококковой этиологии ИЭ препаратами выбора являются аминопеницилины или гликопептиды в сочетании с аминогликозидами II поколения (табл. 5) [8].

Следует отметить, что несмотря на многообразие факторов риска, грамотрицательные микроорганизмы, за исключением бактерий группы НАСЕК, являются нетипичными возбудителями ИЭ. В случае же выделения последних препарат выбора – цефтриаксон, длительность назначения которого при поражении нативных клапанов составляет 4 недели, а при поражении протезированных клапанов – 6 недель [8].

В Российской Федерации регистрируется крайне низкая частота выделения этиологически значимых возбудителей при проведении бактериологического исследования крови. Так, согласно результатам многоцентрового фармакоэпидемиологического исследова-

**ТАБЛИЦА 3. Антимикробная терапия ИЭ, вызванного MSSA**

Препараты	Доза, путь введения	Длительность	Комментарий
<i>Нативные клапаны</i>			
Оксациллин	12 г/сут в/в в 4-6 введений	4-6 недель	Сопутствующее назначение гентамицина не показано в виду высокого риска нефротоксичности
Ко-тримоксазол + клиндамицин	4,8/0,96 г/сут в/в в 4-6 введений	1 нед в/в и 5 нед внутрь	
	1,8 г/сут в 3 введения	1 неделя	
<i>Протезированные клапаны</i>			
Оксациллин + рифампицин + гентамицин	12 г/сут, в/в в 4-6 введений	$\geq 6$ недель	Предпочтительно введение аминогликозида 1 раз в сутки с целью уменьшения риска нефротоксичности
	0,9-1,2 г/сут в/в или внутрь в 2-3 введения	$\geq 6$ недель	
	3 мг/кг/сут, в/в или в/м в 1-2 введения	2 недели	

## ЛЕКЦИИ

ТАБЛИЦА 4. Антимикробная терапия ИЭ, вызванного MRSA

Препараты	Доза, путь введения	Длительность	Комментарий
<i>Нативные клапаны</i>			
Ванкомицин	30-60 мг/кг/сут в/в в 2-3 введения	4-6 недель	Даптомицин более эффективен, чем ванкомицин в отношении MSSA и MRSA (минимальная подавляющая концентрация >1 мг/л)
Даптомицин	10 мг/кг/сут в/в в 1 введение	4-6 недель	
Ко-тримаксозол + клиндамицин	4,8/0,96 г/сут в/в 4-6 введений 1,8 г/сут в 3 введения	1 нед в/в и 5 нед внутрь 1 неделя	
<i>Протезированные клапаны</i>			
Ванкомицин + рифампицин + гентамицин	30-60 мг/кг/сут, в/в в 2-3 введения 0,9-1,2 г/сут в/в или внутрь в 2-3 введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1-2 введения	≥6 недель ≥6 недель 2 недели	Предпочтительно введение аминогликозида 1 раз в сутки с целью уменьшения риска нефротоксичности

ния МАЭСТРО, включавшего 406 пациентов с ИЭ из 11 многопрофильных стационаров 9 городов Российской Федерации, этиология заболевания была установлена только в 35,5% случаев [1]. При выборе стартовой антимикробной терапии у пациентов с отрицательным результатом бактериологического исследования крови необходимо принимать во внимание наличие соответствующих факторов риска [8,9].

Несмотря на отсутствие на сегодняшний день четких доказательств преимущества комбинированной антимикробной терапии ИЭ перед монотерапией, в ряде случаев комбинированное назначение антибиотиков имеет принципиально важное значение. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что комбинированная антимикробная терапия способствует профилактике рецидивов и снижению длительности лечения, особенно при энтерококковой этиологии заболевания [8,10]. Вместе с тем, в соответствии с результатами исследования МАЭСТРО назначение комбинированной стартовой антимикробной терапии отмечено лишь в 41% случаев ИЭ [2].

Наиболее частыми комбинациями антимикробных препаратов при терапии пациентов с ИЭ являются сочетания бета-лактамов антибиотиков или гликопептидов с аминогликозидами, хотя указанные схемы вызывают опасения ввиду возможной нефротоксичности. В последнее время в медицинской литературе появляется все больше работ, в которых доказываются эффективность и снижение риска возникновения нежелательных лекарственных реакций при применении потенциально более безопасных комбинаций, прежде всего ампициллина с цефтриаксоном при ИЭ, вызванном *Enterococcus faecalis* [11,12]. Еще одним способом снижения риска развития нефротоксичности, закрепленным в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2015 г., является однократное введение

суточной дозы аминогликозидов [8].

Длительность антимикробной терапии пациентов с ИЭ составляет 4-6 недель, в ряде случаев достигает 8 недель. Однако не всегда имеется возможность госпитализации пациента на столь длительный срок, в связи с чем обсуждается амбулаторное применение парентеральных антимикробных препаратов, которое допустимо лишь в тех случаях, когда у госпитализированного в стационар пациента отмечается положительная клиническая динамика, отсутствует высокий риск развития осложнений и имеются необходимые условия для ухода в амбулаторных условиях [8]. Возможность амбулаторного применения антимикробных препаратов при ИЭ подтверждается данными С. Monteiro и С. Cobbs, которые проанализировали опыт амбулаторного лечения 277 пациентов с ИЭ в 14 исследованиях. У 223 из них была подтверждена клиническая эффективность такой терапии [13].

При ИЭ считают предпочтительным парентеральный путь введения антимикробных препаратов. Однако в ряде случаев, например, у инъекционных наркоманов, он может быть затруднен из-за поражения вен. В связи с этим в течение последних лет изучается возможность перорального применения антимикробных препаратов у пациентов с ИЭ. Чаще всего в таких случаях назначают аминопенициллины (амоксициллин), фторхинолоны (ципрофлоксацин), оксазолидиноны (линезолид) и рифампицин [14,15]. При этом следует отметить, что в случае стафилококковой природы инфекционного процесса пероральный путь введения антимикробных препаратов возможен исключительно при наличии ответа на двухнедельную парентеральную терапию [8]. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что возможность применения пероральной антимикробной терапии при ИЭ требует дальнейшего изучения.

Основными показаниями к раннему хирургическому

ТАБЛИЦА 5. Антимикробная терапия ИЭ, вызванного энтерококками

Препараты	Доза, путь введения	Длительность	Комментарий
Амоксициллин + гентамицин	200 мг/кг/сут в/в в 4-6 введений	4-6 недель	6 недель в случае сохранения симптомов более 3 мес или при поражении протезированных клапанов
	3 мг/кг/сут в/в или в/м в 1 введение	2-6 недель	
Ампициллин + цефтриаксон	200 мг/кг/сут в/в в 4-6 введений	6 недель	Активность в отношении <i>Enterococcus faecalis</i>
	4 г в/в или в/м в 2 введения	6 недель	
Ванкомицин + гентамицин	30 мг/кг/сут, в/в в 2 введения	6 недель	
	3 мг/кг/сут, в/в или в/м в 1 введение	6 недель	

вмешательству при ИЭ являются быстро прогрессирующая сердечная недостаточность, неконтролируемая инфекция (отсутствие положительной динамики при адекватно назначенной антимикробной терапии) и профилактика тромбоэмболических осложнений при высоком риске их развития (подвижные вегетации размером более 10 мм с потенциальным сочетанием инфицирования стафилококковой и грибковой этиологии и поражением митрального клапана) [8].

### Заключение

Своевременная диагностика ИЭ и назначение антимикробной терапии приводят к значительному снижению риска развития анатомических изменений клапанов сердца. Вместе с тем, в Российской Федерации в большинстве случаев адекватное назначение антимикробных препаратов при ИЭ отмечается только в условиях крупных многопрофильных стационаров [2]. С целью повышения эффективности лечения к ведению пациентов с ИЭ рекомендуется привлекать специалистов различного профиля, включая кардиолога, врача функциональной диагностики, клинического фармаколога и кардиохирурга [16]. Несмотря на установленные алгоритмы антимикробной терапии в отношении подавляющего большинства случаев ИЭ, продолжают дискуссии специалистов, касающиеся вопросов терапии ИЭ стафилококковой этиологии и эмпирической антибиотикотерапии данной нозологии. В современных международных рекомендациях отмечено, что если инфекционный процесс не поддается контролю при назначении антимикробной терапии, необходимо хирургическое лечение [8]. Вместе с тем, многие отечественные специалисты призывают подходить к решению данного вопроса очень осмотрительно, учитывая, что качество жизни консервативно пролеченных пациентов значительно выше по сравнению с теми, кто перенес оперативное вмешательство на клапанном аппарате сердца и вынуждены впоследствии постоянно принимать непрямые антикоагулянты.

1. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и др. Этиология инфекционного эндокардита в России. Клиническая микробиология и антимикробная терапия 2015;17(1):4-10. [Danilov AI, Alekseeva IV, Asner TV, et al. Etiology of infective endocarditis in Russia. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya* 2015;17(1):4-10 (In Russ.).]
2. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации. Антибиотики и химиотерапия 2017;62(1-2):7-11. [Danilov AI, Kozlov RS, Kozlov SN, Dekhnic AV. Real-life management of patients with infective endocarditis in the Russian Federation. *Antibiotiki i himioterapiya* 2017;62(1-2):7-11 (In Russ.).]
3. Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом. Вестник Смоленской государственной медицинской академии 2017;16(1):63-9. [Danilov AI, Kozlov SN, Evseev AV. New European Society of Cardiology guidelines on the management of patients with infective endocarditis. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii* 2017;16(1):63-9 (In Russ.).]

4. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Чаус Е.А., Смирнова А.С. Инфекционный эндокардит у пожилых: от этиологических особенностей до лечения и профилактики. Российский кардиологический журнал 2016;1(129):80-9. [Vatutin NT, Taradin GG, Tchaus EA, Smirnova AS. Infective endocarditis in the elderly: from etiology to treatment and prevention. *Russian Journal of Cardiology* 2016;(1):80-9. (In Russ.).]
5. Белов Б.С., Тарасова Г.М. Инфекционный эндокардит: современные подходы к антибактериальной терапии. Антибиотики и химиотерапия 2016;61(5-6):43-52. [Belov BS, Tarasova GM. Infective endocarditis: current approaches to antibacterial therapy. *Antibiotiki i himioterapiya* 2016;61(5-6):43-52 (In Russ.).]
6. Пономарева Е.Ю. Инфекционный эндокардит: объективные трудности для клинициста. Архив внутренней медицины 2013;6:59-64. [Ponomareva EYu. Infective endocarditis: clinical issues. *Arhiv vnutrennej mediciny* 2013;6:59-64 (In Russ.).]
7. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, et. al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7(1):27-35.
8. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et. al. 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 for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Europ Heart J* 2015;36(44):3075-128.
9. Menu E, Gouriet F, Casalta JP, et. al. Evaluation of empirical treatment for blood culture-negative endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(1):290-8.
10. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, et. al. Management strategies and outcome for prosthetic valve endocarditis. *Amer J Cardiol* 2013;112(8):1177-81.
11. Pericas JM, Cervera C, del Rio A, et. al. Changes in the treatment of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1075-83.
12. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, et. al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating *Enterococcus faecalis* infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2013;56:1261-8.
13. Monteiro CA, Cobbs CG. Outpatients management of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2001;3(4):319-27.
14. Seaton RA, Gonzalez-Ramallo VJ, Prisco V, et. al. Daptomycin for outpatient parenteral antibiotic therapy: a European registry. *Intern J Antimicrob Agents* 2013;41(5):468-72.
15. Partridge DG, O'Brien E, Chapman AL, et. al. Outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a review of 4 years' experience at a UK centre. *Postgrad Med J* 2012;88(1041):377-81.
16. Chambers J, Sandoe J, Ray S, et. al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart* 2014;100(7):524-7.

## General principles of antimicrobial therapy for infective endocarditis

A.I. Danilov, S.N. Kozlov

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Adequate and timely antimicrobial therapy in patients with infective endocarditis reduces mortality and allows to achieve cure with minimal anatomical changes in the heart valves. The current practice of antimicrobial treatment for infective endocarditis in the Russian Federation does not always meet the current recommendations.

**Key words.** *Infective endocarditis, antimicrobial therapy, recommendations.*

**Conflict of interest.** None declared.

**Correspondence to:** A.I Danilov. Smolensk State Medical University. Krupskaya, 28, Smolensk, 214019, Russia. dani-lov@antibiotic.ru.

**To cite:** Danilov AI, Kozlov SN. General principles of antimicrobial therapy for infective endocarditis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):57-60. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-57-60.