# Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного Enterococcus faecalis

Евгения Валерьевна Ших, Татьяна Евгеньевна Морозова, Владимир Николаевич Дроздов, Наталья Борисовна Лазарева, Дмитрий Андреевич Шацкий\*, Татьяна Борисовна Андрущишина, Мария Владимировна Лукина, Ольга Анатольевна Вартанова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

За последние 30 лет частота инфекционного эндокардита (ИЭ) возросла в 3 раза. Заболеваемость ИЭ регистрируется во всех странах мира, и в Российской Федерации составляет более 40 человек на 1 млн населения. Одним из частых возбудителей инфекционного эндокардита является энтерококк, который занимает третье место в структуре частоты возбудителей инфекционного эндокардита. Несмотря на появление новых групп антибактериальных препаратов, ИЭ энтерококковой этиологии остается заболеванием с высокой летальностью. Данный обзор литературы вобрал в себя результаты исследований эффективности и безопасности различных режимов антибактериальной терапии (АБТ) ИЭ, вызванного Enterococcus faecalis (E. faecalis). В обзоре проведен анализ данных зарубежных и отечественных исследований по выбору АБТ у больных с инфекционным эндокардитом, сопровождающимся энтерококковой бактериемией. Поиск литературы осуществлялся с помощью медицинских компьютерных баз данных: MEDLINE, EMBASE, eLIBRARY. В текущий обзор включали только исследования у больных ИЭ с оценкой эффективности и безопасности АБТ. По результатам 5 найденных исследований было обнаружено, что основные схемы АБТ ИЭ, вызванного *E. faecalis*, включают 2 бета-лактамных антибиотика, или комбинацию ампициллина с гентамицином. Летальность больных при использовании указанных схем существенно не отличается. Данные международных регистров свидетельствуют об эффективности и безопасности монотерапии даптомицином при энтерококковом эндокардите. Линезолид и даптомицин являются препаратами выбора для лечения инфекционного эндокардита, вызванного ванкомицин-резистентными энтерококками. В отечественной литературе появляются сообщения о высоком уровне резистентности штаммов энтерококков к бета-лактамным антибактериальным препаратам. Такие показатели, как длительность лихорадки, частота хирургических вмешательств на клапанах сердца, длительность бактериемии представлены не полностью в каждом из исследований, в результате чего комплексная оценка составляющих затруднительна. Основными схемами АБТ энтерококкового эндокардита являются комбинации ампициллин+цефтриаксон и ампициллин+гентамицин. Эффективность при использовании указанных схем существенно не отличается. Терапия ИЭ должна осуществляться с учетом эпидемиологической ситуации и чувствительности конкретного выделенного штамма к антибактериальному препарату.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, энтерококк, антибактериальная терапия, летальность.

**Для цитирования:** Ших Е.В., Морозова Т.Е., Дроздов В.Н., Лазарева Н.Б., Шацкий Д.А., Андрущишина Т.Б., Лукина М.В., Вартанова О.А. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного *Enterococcus faecalis. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(4):586-592. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-586-592

#### Antimicrobial Treatment of Infective Endocarditis, Caused by Enterococcus Faecalis

Evgenia V. Shikh, Tatiana E. Morozova, Vladimir N. Drozdov, Natalia B. Lazareva, Dmitry A. Shatsky\*, Tatiana B. Andrushchyshina, Maria V. Lukina, Olga A. Vartanova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The frequency of infective endocarditis (IE) has increased 3 times over the past 30 years. The incidence of IE morbidity is recorded in all countries of the world and in the Russian Federation more than 40 people per 1 million population get sick. One of the most frequent causative agents of infective endocarditis is *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), which takes the third place in the structure of the frequency of IE pathogens. Enterococcal IE remains a disease with high mortality, despite the emergence of new groups of antibacterial drugs. This review includes the results of studies of the efficacy and safety of various antimicrobial regimens of IE caused by *E. faecalis*. The analysis of data from foreign and native studies of antimicrobial treatment in patients with infective endocarditis, accompanied by enterococcal bacteremia is presented in the review. The search for literature performed by using medical databases: MEDLINE, EMBASE, eLIBRARY. The current review included studies of the efficacy and safety of antimicrobial treatment. The main antibiotic therapy regimens of IE caused by *E. faecalis* include 2 beta-lactam antibiotics or a combination of ampicillin and gentamicin, according to the results of 5 found studies. Found antimicrobial regimens significantly did not affect mortality. Data from international registries testify to the efficacy and safety of daptomycin monotherapy for enterococcal endocarditis. Linezolid and daptomycin are the main drugs of treating infective endocarditis caused by vancomycin-resistant enterococci. Native studies report of a high level of resistance of enterococcal strains to beta-lactam antibacterial drugs. The duration of fever, the frequency of surgical heart valves interventions, the duration of bacteremia are not fully represented in each of the studies, and it is difficult to evaluate these factors. Ampicillin+ceftriaxone and ampicillin+gentamicin are the main antimicrobial treatment regimens of enterococcal endocarditis. Efficacy of these regimens is not si

Keywords: infective endocarditis, enterococcus, antimicrobial treatment, mortality.

**For citation:** Shikh E.V., Morozova T.E., Drozdov V.N., Lazareva N.B., Shatsky D.A., Andrushchyshina T.B., Lukina M.V., Vartanova O.A. Antimicrobial Treatment of Infective Endocarditis, Caused by *Enterococcus faecalis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):586-592. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-586-592

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dmshatsk@gmail.com

Received / Поступила: 18.03.2019 Accepted / Принята в печать: 17.06.2019

## Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — это заболевание инфекционной природы, характеризующееся поражением клапанов сердца, пристеночного эндокарда, протекающее в виде системного септического процесса с развитием различных иммунных, тромбоэмболических и воспалительных феноменов. Рост заболеваемости ИЭ регистрируется во всех странах мира. В Российской Федерации (РФ) заболеваемость составляет более 40 человек на 1 млн населения [1]. За последние 30 лет частота ИЭ возросла в 3 раза, и в настоящее время он является одной из жизнеугрожающих инфекций [2].

Одним из частых возбудителей инфекционного эндокардита является энтерококк [3]. Энтерококки — это факультативно анаэробные грамположительные кокки, которые впервые были упомянуты в 1899 г. как возбудители инфекционного эндокардита [4]. Несмотря на появление новых групп антибактериальных препаратов, ИЭ энтерококковой этиологии остается заболеванием с высокой летальностью, диагностика и схемы лечения которого по сей день представляют актуальную проблему.

## Эпидемиологические аспекты

Более 90% энтерококковых инфекций вызваны Enterococcus faecalis (E. Faecalis) и Enterococcus faecium (E. Faecium) [5]. Энтерококки являются причиной инфекций кровотока менее чем в 10% всех случаев. По данным литературы они занимают третье место среди возбудителей ИЭ [6]. В структуре энтерококковых эндокардитов E. faecalis как этиологический фактор составляет около 97% случаев, а на втором месте по частоте выделения стоит E. Faecium. При этом E. faecalis реже, чем Е. Faecium является полирезистентным к антибактериальным препаратам [3]. Однако образование биопленок, что более свойственно для E. faecalis, является особой проблемой для повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии [7]. Энтерококковая бактериемия встречается в виде полимикробной ассоциации до 50% случаев заболевания. Инфекционный эндокардит, вызванный E. Faecium, характеризуется более неблагоприятным прогнозом, чем вызванный *E. faecalis*, что обусловлено высокой частотой резистентных штаммов (до 80%). Летальность больных ИЭ, вызванным ванкомицин-резистентными энтерококками (vancomycin-resistant enterococci, VRE), достигает 20-46%, что в 2,5 раза выше, чем у пациентов с ИЭ, вызванным ванкомицин-чувствительным энтерококком. Это указывает на необходимость поиска новых методов повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии (АБТ) энтерококкового ИЭ [8,9].

Целью настоящего обзора являлся анализ данных зарубежных и отечественных исследований по выбору

антибактериальной терапии у больных с ИЭ, сопровождающимся энтерококковой бактериемией, и определить перспективы дальнейшего изучения данного направления.

### Материал и методы

В исследование отбирали статьи (обзоры литературы, оригинальные исследования, мета-анализ). Поиск литературы осуществлялся с помощью медицинских компьютерных баз данных: MEDLINE, EMBASE, eLIBRARY. В текущий обзор включали только исследования у больных ИЭ с оценкой эффективности и безопасности АБТ. Исследования у больных с энтерококковой бактериемией, ассоциированной с другим первичным очагом, не включали в обзор. В обзор также не включали работы с оценкой АБТ у больных с ИЭ, вызванным VRE. В обзор не включались исследования с упоминанием о полимикробной ассоциации возбудителей ИЭ, а также небольшие наблюдательные исследования без группы сравнения.

#### Комбинированная антибактериальная терапия

Ключевым принципом антибактериальной терапии энтерококковых инфекций является использование бактерицидного препарата, к которому чувствителен микроорганизм. Однако бета-лактамные антибиотики не являются бактерицидными в отношении энтерококков, поэтому бактерицидные схемы зачастую представлены режимами с использованием антибиотиков, обладающих синергизмом действия: ампициллин+гентамицин, ампициллин+цефтриаксон или ванкомицин+гентамицин. Основные схемы преимущественно представлены бета-лактамными антибиотиками и гентамицином (или стрептомицином) для увеличения проникающей способности в клетку аминогликозидов [10]. В последнее время отмечается тенденция к повышению уровня резистентности к аминогликозидам, которая достигает 63%, что, несомненно, требует поиска альтернативных схем лечения энтерококкового эндокардита [11,12]. Вторым отрицательным качеством комбинации ампициллина с гентамицином или ванкомицина с гентамицином является нефротоксичность подобных схем.

#### Исследования in vitro

Впервые синергизм между амоксициллином и цефотаксимом был обнаружен в 1995 г. в исследовании in vitro. Минимальная ингибирующая концентрация амоксициллина в отношении энтерококков оказалась ниже в присутствии цефотаксима, что было связано с изменением активности пенициллин-связывающего белка и приводило к увеличению бактерицидного эффекта [13]. Указанное исследование легло в основу появления комбинированных схем антибактериаль-

ной терапии энтерококкового эндокардита, в частности, с применением ампициллина с цефтриаксоном.

#### Текущие рекомендации

Последний пересмотр Европейских рекомендации по диагностике и лечению ИЭ был в 2015 г. Схема этиотропной антибактериальной терапии энтерококкового эндокардита представлена комбинацией ампициллина с гентамицином, длительность которой составляет от 4 до 6 нед (у больных с клиренсом креатинина более 90 мл/мин), или комбинацией ампициллина с цефтриаксоном в течение 6 нед (у больных с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин) в зависимости от конкретной клинической ситуации [14]. Однако текущие рекомендации имеют ряд определенных ограничений, отмечается, что доказательная база ограничена лишь проведенными нерандомизированными контролируемыми исследованиями. Кроме того, терапевтический лекарственный мониторинг гентамицина выполнялся не во всех исследованиях, поэтому информация относительно безопасности антибактериальной терапии комбинацией препаратов, включающей аминогликозиды, является противоречивой.

## Результаты

Для текущего обзора было отобрано 5 научных исследований [15-19], удовлетворяющих ранее указанным критериям поиска. Все исследования были относительно небольшие (от 32 до 246 человек). Отечественных исследований, удовлетворяющих указанным критериям, обнаружено не было.

В обсервационном исследовании J. Gavaldà и соавт. осуществлена оценка эффективности и безопасности комбинированной антибактериальной терапии ампициллином с цефтриаксоном у больных ИЭ, вызванным E. faecalis [15]. Диагноз ИЭ основывался на критериях Duke [14]. Пациентам проводили антибактериальную терапию ампициллином в дозе 2 г б р/сут в сочетании с цефтриаксоном 2 г 2 р/сут внутривенно в течение 6 нед. В исследовании оценивали клинический исход в течение 3 мес, а также рецидивы инфекционного процесса. Среди 43 включенных пациентов у 21 больного были выделены *E. faecalis*, резистентные к аминогликозидам. У 50% больных отмечали поражение аортального клапана. В результате лечения у 2 пациентов диагностирован рецидив ИЭ, у 29 больных отмечено клиническое выздоровление. У 33% больных (n=14) проведенное лечение оказалось неэффективным, из них 12 больных умерли в течение 3 мес после постановки диагноза ИЭ. Авторы исследования констатировали, что уровень летальности (29%) у больных с энтерококковым ИЭ в текущем исследовании был сопоставим с данными других авторов. Исследователи пришли к выводу, что комбинация ампициллина с цефтриаксоном является не менее эффективной, чем комбинация ампициллина с гентамицином. При этом профиль безопасности являлся более благоприятным, и сопровождался меньшей частотой эпизодов нефротоксичности [15].

В проспективном обсервационном исследовании N. Fernandez-Hidalgo и соавт. проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности схем ампициллин+цефтриаксон и ампициллин+гентамицин у больных с энтерококковым ИЭ [16]. В первой группе больным назначался ампициллин в дозе 2 г 6 р/сут и цефтриаксон 2 г 2 р/сут внутривенно в течение 4-6 нед. В группе сравнения больным вводили ампициллин в дозе 2 г 6 р/сут и гентамицин в дозе из расчета 3 мг/кг/сут (целевые значения остаточной концентрации находились в диапазоне 0,5-1 мг/л) внутривенно в течение 2-6 нед. Всего в исследовании приняли участие 246 пациентов, из них 159 больных – в группе с АБТ ампициллин+цефтриаксон. У 32% больных выделенные штаммы E. faecalis были резистентны к аминогликозидам. Авторы исследования не выявили статистически значимых отличий внутригоспитальной летальности (22% и 21% в первой и второй группах, соответственно; p=0,81). Неэффективность терапии первой линии, требующей смены комбинации антибиотиков, также оказалась сопоставимой в обеих группах (1% и 2%; p=0,54). Неблагоприятные побочные реакции (НПР), требующие смены АБТ, статистически значимо чаще встречались в группе комбинации ампициллин+гентамицин (1% и 25%; p<0,001) вследствие высокой частоты острого почечного повреждения (ОПП), которое статистически значимо чаще наблюдалось в группе больных, получавших ампициллин с гентамицином (33% и 46%; p=0,051) [16].

В ретроспективном исследовании J.M. Pericas и соавт. сравнили эффективность различных режимов антибактериальной терапии у 69 больных с энтерококковым эндокардитом [17]. В первой группе больным вводили ампициллин в дозе 12 г/сут с гентамицином в дозе из расчета 3 мг/кг/сут. В группе сравнения больные получали ампициллин в дозе 12 г/сут с цефтриаксоном 2 г 2 р/сут внутривенно в течение 4-6 нед. Первичной конечной точкой являлась оценка летальности в течение 1 года после постановки диагноза. Летальность в группе ампициллин-гентамицин составила 30%, в группе ампициллин-цефтриаксон – 26%. При этом у больных в группе ампициллин+гентамицин частота эпизодов ОПП (увеличение уровня сывороточного креатинина более чем на 50% от исходного в течение 48 ч) составила 65%, а в группе ампициллин+цефтриаксон – 34% (p=0,014). Частота прекращения АБТ из-за побочных реакций также была чаще в первой группе (43% и 3%, соответственно, р=0,001). У двух больных в группе ампициллин+гентамицин были выявлены признаки ототоксичности. Однако необходимо отметить, что в группе ампициллин+цефтриаксон было отмечено 2 эпизода псевдомембранозного колита и 1 эпизод гематотоксичности. У 13 из 69 больных были выделены *E. faecalis*, резистентные к аминогликозидам. Таким образом, эффективность представленных режимов АБТ статистически значимо не отличалась, но частота побочных эффектов была выше в первой группе (ампициллин+гентамицин) [17].

В исследовании А. El Rafei и соавт. сравнивали различные режимы АБТ у больных с энтерококковым ИЭ [18]. В исследование были включены 85 больных с диагнозом ИЭ. В первой группе из 18 больных назначали ампициллин в дозе 12 г/сут в сочетании с цефтриаксоном 2 г 2 р/сут внутривенно в течение 4-6 нед. В группе сравнения (n=67) ампициллин вводился внутривенно в дозе 12 г/сут с гентамицином в дозе 3 мг/кг/сут. Дозы препаратов корректировались в зависимости от клиренса креатинина, а также с учетом остаточной концентрации (гентамицина). Конечными точками исследования являлись внутригоспитальная летальность и летальность в течение 1 года после постановки диагноза. В результате исследования внутригоспитальная летальность в группе ампициллин+гентамицин составила 14%, а в группе ампициллин+цефтриаксон - 17%. При этом летальность в течение 1 года после постановки диагноза существенно не отличалась, и составила 17% в обеих группах. В группе с режимом АБТ ампициллин+гентамицин отмечали увеличение среднего уровня сывороточного креатинина (на 0,4 мг/дл больше от исходного), в отличие от группы ампициллин+цефтриаксон (на 0,2 мг/дл меньше от исходного). Таким образом, авторы пришли к заключению, что режим АБТ, включающий комбинацию ампициллина и цефтриаксона, является не менее эффективным, чем комбинация ампициллина и гентамицина, при этом обладая более благоприятным профилем безопасности [18].

В ретроспективном исследовании І. Сегоп и соавт. сравнивали эффективность и безопасность даптомицина и ампициллина+цефтриаксона у 32 больных с энтерококковым эндокардитом [19]. Даптомицин вводился внутривенно в дозе 6-10 мг/кг/сут, ампициллин назначали в дозе 2 г 4 р/сут с цефтриаксоном 2 г внутривенно 2 р/сут. В группе даптомицина средняя продолжительность бактериемии оказалась дольше (6 и 1 день, соответственно; р<0,01), вследствие чего чаще требовалась смена АБТ из-за отсутствия клинического эффекта (67% и 0%, соответственно; р<0,01). Статистически значимых отличий в летальности и продолжительности госпитализации в исследуемой и контрольной группах не выявлено [19].

В ходе поиска не было обнаружено крупных рандомизированных контролируемых исследований эффективности даптомицина у больных энтерококковым ИЭ. Однако ряд описанных клинических случаев, а также зарубежных регистров свидетельствуют об эффективности монотерапии даптомицином. Согласно данным регистра CORE эффективность и безопасность даптомицина оценивали у 14 больных энтерококковым эндокардитом [20]. При этом у 6 больных отмечался левосторонний ИЭ, вызванный *E. faecalis*, чувствительным к ванкомицину. У 7 больных ИЭ был вызван VRE (вид энтерококка не уточнялся, у двоих отмечалось поражение трикуспидального клапана), у одного больного левосторонний ИЭ был вызван *E. Faecium* (VRE). У больных левосторонним ИЭ даптомицин вводился в среднем в дозе 6 мг/кг (4-7 мг/кг), а у больных правосторонним ИЭ - в среднем в дозе 4 мг/кг (4-6,4 мг/кг). Средняя продолжительность АБТ даптомицином составила 27 дней. Клинические исходы, представленные в результатах исследования, не отражают подробные данные эффективности и безопасности АБТ ИЭ, вызванного ванкомицин-чувствительным E. faecalis и другими энтерококками. Однако, согласно представленным результатам, клиническое улучшение или выздоровление отмечалось у 71% больных (10 из 14) энтерококковым ИЭ. У 2 больных отмечалась неэффективность АБТ даптомицином, требующая смены антибактериального препарата, еще у 2 больных оценка клинического исхода оказалась невозможна [20]. По данным регистра EU-CORE эффективность и безопасность даптомицина оценивали у 30 больных ИЭ, вызванным *E. faecalis* [21]. У 25 больных ИЭ был вызван ванкомицин-чувствительным E. faecalis, у 1 больного – VRE, у 4 больных чувствительность выделенного штамма E. faecalis к антибактериальным препаратам не определялась. Даптомицин вводился в дозе более 6 мг/кг (6-12 мг/кг) внутривенно в сутки. Средняя продолжительность АБТ даптомицином составила 18 дней. Клиническое улучшение или выздоровление отмечалось у 80% (24 из 30) больных энтерококковым ИЭ [21].

В табл. 1 представлены основные характеристики и данные исследований, включенных в обзор.

# Обсуждение

Энтерококковый ИЭ по-прежнему остается сложной проблемой для практикующих врачей в связи с высокой вирулентностью и малой чувствительностью к антибиотикам. Представленные результаты исследований о режимах антибактериальной терапии являются несколько противоречивыми. Традиционные схемы лечения энтерококкового эндокардита, представленные комбинацией двух бета-лактамов и беталактамов с аминогликозидам, обладают схожими про-

Table 1. Key features and data from studies included in the review
Таблица 1. Основные характеристики и данные исследований, включенных в обзор

Источник	Тип исследования, количество больных	Режим АБТ	Эффективность и безопасность
J. Gavaldà и соавт. (2007 г.) [15]	Проспективное, обсервационное n=43	А+Ц 6 нед	Выздоровление – 67,4%; Внутригоспитальная летальность – 23%; Летальность в течение года после постановки диагноза – 5%; НПР – 2%
N. Fernàndez-Hidalgo и соавт. (2013 г.) [16]	Проспективное, обсервационное n=246	А+Ц (n=159) 4-6 нед	Внутригоспитальная летальность – 22% (р=0,81)
		А+Г (n=87) 4-6 нед	Внутригоспитальная летальность – 21% (p=0,81); Необходимость смены АБТ – 25% (p<0,001)
J.M. Pericas и соавт. (2014 г.) [17]	Ретроспективное обсервационное n=69	А+Ц (n=39) 4-6 нед	Летальность в течение года после постановки диагноза – 26%; ОПП 34% (p=0,014)
		А+Г (n=30) 4-6 нед	Летальность в течение года после постановки диагноза – 30%; ОПП – 65% (p=0,014)
А. El Rafei и соавт. (2018 г.) [18]	Проспективное, обсервационное n=85	А+Ц (n=18) 4-6 нед	Внутригоспитальная летальность – 17%
		А+Г (n=67) 4-6 нед	Внутригоспитальная летальность – 14%
I. Ceron и соавт. (2014 г.) [19]	Ретроспективное описательное n=32	Даптомицин (n=6) Длительность терапии неизвестна	Средняя продолжительность бактериемии — 6 дней (p<0,01); Летальность — 16,7%
		А+Ц (n=21) Длительность терапии неизвестна	Средняя продолжительность бактериемии — 1 день (p<0,01); Летальность — 42,9%
D.P. Levine и соавт. (2007 г.) [20]	Ретроспективный анализ регистра CORE	Даптомицин (n=14) 4 нед	Клиническое улучшение или выздоровление – 71%
P.M. Dohmen и соавт. (2012 г.) [21]	Ретроспективный анализ регистра EU-CORE	Даптомицин (n=30) 2-3 нед	Клиническое улучшение или выздоровление – 80%

филем эффективности. Показатели летальности (внутригоспитальная летальность, а также летальность в течение 1 года после постановки диагноза ИЭ) при использовании схем ампициллин+цефтриаксон и ампициллин+гентамицин существенно не отличаются. При этом такие показатели, как длительность лихорадки, частота хирургических вмешательств на клапанах сердца, длительность бактериемии представлены не полностью в каждом из исследований, в результате чего комплексная оценка составляющих затруднительна. Очевидно, что терапия комбинацией ампициллин-гентамицин чаще сопровождается рядом побочных реакций, в частности, нарушением функции почек. Хотя необходимо отметить, что комбинация ампициллина с цефтриаксоном также не лишена определенных ограничений: антибактериальная терапия ампициллином+цефтриаксоном сопровождается единичными случаями псевдомембранозного колита, а также повышением риска развития резистентности к ампициллину и ванкомицину (VRE) [22-24], что подчеркивалось авторами вышеописанных исследований.

Стоит отметить, что в текущем обзоре подробно не рассматривались исследования, посвященные АБТ ИЭ, вызванного VRE. В зарубежной литературе большое внимание уделяется инфекциям, вызванным VRE, лечение которых представляет особую сложность. Согласно действующим рекомендациям и актуальной зарубежной литературе линезолид и даптомицин являются препаратами выбора для лечения инфекционного эндокардита, вызванного VRE [25,26]. Данные мета-анализа Е.Р. Balli и соавт. свидетельствуют о том, что применение линезолида сопровождается меньшей летальностью, чем АБТ даптомицином у больных с ИЭ, вызванным VRE [27]. Однако в отобранных исследованиях ограничена информация о коморбидных состояниях, и не полностью изучена их роль в клинических исходах этих больных. При этом ряд отдельных исследований противоречат вышеописанным результатам мета-анализа; в них, напротив, сообщается о большей частоте летальности у больных, которым назначалась АБТ линезолидом [28]. Ограничения АБТ линезолидом также связаны с гематотоксичностью:

при длительном применении возможно развитие тромбоцитопении и нейтропении [29]. На текущий момент в РФ, согласно эпидемиологическим исследованиям, устойчивость энтерококков к гликопептидам не является серьезной проблемой (обнаруживаются лишь единичные штаммы) [30], в связи с чем глубокий анализ режимов антибактериальной терапии ИЭ, вызванного VRE, менее актуален.

В то же время в отечественной литературе появляются сообщения о высоком уровне резистентности штаммов энтерококков к бета-лактамным антибактериальным препаратам [31,32]. Учитывая ранее описанный факт, что определенные штаммы энтерококков также обладают резистентностью к аминогликозидам. необходим поиск иных схем антибактериальной терапии ИЭ. Одним из возможных режимов АБТ является использование схемы, включающей ванкомицин. Согласно актуальным Европейским рекомендациям по лечению энтерококкового эндокардита, применение ванкомицина необходимо у больных с непереносимостью бета-лактамных антибиотиков в анамнезе, а также в случаях установленной резистентности к антибиотикам пенициллиного ряда по данным микробиологического исследования [14]. Принимая во внимание сложившуюся эпидемиологическую ситуацию, использование ванкомицина может рассматриваться в определенных случаях энтерококкового ИЭ, при этом требуется проведение дополнительных исследований для комплексной оценки эффективности и безопасности, а также оценка чувствительности к антибиотикам выделенных штаммов в конкретной клинической ситуации.

#### Заключение

Согласно данным зарубежной литературы схемы АБТ, включающие 2 бета-лактамных антибиотика (ампициллин+цефтриаксон) и ампициллин+гентамицин остаются антибактериальной терапией первой линии энтерококкового ИЭ. Эффективность при использовании указанных схем существенно не отличается. АБТ ампициллином+цефтриаксоном реже сопровождается развитием нефротоксичности у больных ИЭ, чем АБТ ампициллином+гентамицином, в связи с чем реже требуется смена АБТ из-за развития побочных эффектов. Нужно отметить, что в приведенных в этом обзоре работах обращает на себя внимание дизайн и небольшая выборка исследований, потому интерпретация других клинических исходов является затруднительной. В случае энтерококкового ИЭ в выборе антибактериальной терапии необходимо опираться на чувствительность выделенного штамма, отсюда ключевым в лечении энтерококкового ИЭ является получение гемокультуры с определением чувствительности микроорганизма к антибиотикам. Для более детального анализа эффективности и безопасности схем АБТ требуется проведение рандомизированных контролируемых исследований у больных с энтерококковым эндокардитом.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

# References / Литература

- Zarudskiy A.A., Krivoshapova I.I., Prisyazhnyuk E.I. et al. Infective endocarditis at the present stage: clinical and epidemiological characteristics of the disease. Modern Problems of Science and Education. 2018;(3):18 (In Russ.) [Зарудский, А. А., Кривошапова, И. И., Присяжнюк и соавт. Инфекционный эндокардит на современном этапе: клинико-эпидемиологическая характеристика заболевания. Современные Проблемы Науки и Образования. 2018;(3):18].
- 2. Vederko N.M., Malayeva E.G., Tsyrulnikova A.N. et al. Infectious endocarditis: Evolution of causative agents and clinical picture. diagnosis, tactics and therapy. Problemy Zdorovja i Jekologii. 2014;4(42):45-51 (In Russ.) [Ведерко НМ., Малаева Е.Г., Цырульникова А.Н., и др. Инфекционный эндокардит: эволюция возбудителей и клиники, диагностика, тактика и стратегия лечения. Проблемы Здоровья и Экологии. 2014;4(42):45-51].
- Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2015;132(15):1435-86. DOI:10.1161/CIR. 0000000000000296.
- Soule D., Climo M.M. A Clinician's Guide to the Treatment of Vancomycin Resistant Enterococci Bacteremia and Endocarditis. Curr Treat Options Infect Dis. 2016;(8):194. DOI:10.1007/s40506-016-0082-8.
- Vergis E.N., Hayden M.K., Chow J.W., et al. Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia. A prospective multicenter study. Ann Intern Med. 2001;13(7):484-92. DOI:10.7326/0003-4819-135-7-200110020-00007.
- Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B., et al. ICE-PCS Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 2009;169(5):463-73. DOI:10.1001/archinternmed. 2008.603
- Di Rosa R., Creti R., Venditti M., et al. Relationship between biofilm formation, the enterococcal surface protein (Esp) and gelatinase in clinical isolates of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium. FEMS Microbiol Lett. 2006;256(1):145-50. DOI:10.1111/j.1574-6968.2006.00112.x.

- Dahl A., Bruun N.E. Enterococcus faecalis infective endocarditis: focus on clinical aspects. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2013;11(9):1247-57. DOI:10.1586/14779072.2013.832482.
- Salgado C.D., Farr B.M. Outcomes associated with vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003;24(9):690-8. DOI:10.1086/502271.
- Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A., et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation. 2004;110(17):2747-71. DOI:10.1161/01.CIR.0000145143. 19711.78.
- 11. Gavaldà J., Torres C., Tenorio C., et al. Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to Enterococcus faecalis strains highly resistant to aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(3):639-46. DOI:10.1128/AAC.43.3.639.
- Gavaldà J., Onrubia P.L., Gomez M.T., et al. Efficacy of ampicillin combined with ceftriaxone and gentamicin in the treatment of experimental endocarditis due to Enterococcus faecalis with no high-level resistance to aminoglycosides. J Antimicrob Chemother. 2003;52(3):514-7. DOI:10.1093 /jac/dkq360.
- Mainardi J.L., Gutmann L., Acar J.F., et al. Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against Enterococcus faecalis. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(9):1984-7. DOI:10.1128/aac. 30.9.1984
- 14. Habib G., Lancellotti, P., Antunes, M.J., 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). Eur Heart J. 2015;36(44):3075-128. DOI:10.1093/eurhearti/ehv319.
- Gavaldà J., Len O., Miro J.M., et al. Brief communication: treatment of Enterococcus faecalis endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. Ann Intern Med. 2007;146(8):574-9. DOI:10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00008.

## Antimicrobial Treatment of Infective Endocarditis Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита

- Fernàndez-Hidalgo N., Almirante B., Gavaldà J., et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating enterococcus faecalis infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2013;56(9):1261-8. DOI:10.1093/cid/cit052.
- Pericas J.M., 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(12):1075-83. DOI:10.1111/1469-0691.
- El Rafei A., DeSimone D.C., Narichania A.D., et al. Comparison of Dual β-Lactam therapy to penicillin-aminoglycoside combination in treatment of Enterococcus faecalis infective endocarditis. J Infect. 2018;77(5):398-404. DOI:10.1016/j.jinf.2018.06.013.
- Ceron I., Munoz P., Marín M., et al. Efficacy of daptomycin in the treatment of enterococcal endocarditis: a 5 year comparison with conventional therapy. J Antimicrob Chemother. 2014;69(6):1669-74. DOI:10.1093/jac/dku004.
- 20. Levine D.P., Lamp K.C. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. Am J Med. 2007;120(10):28-33. DOI:10.1016/j.amjmed.2007.07.011.
- Dohmen P.M., Guleri A., Capone A., et al. Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from a European registry. J Antimicrob Chemother. 2012;68(4):936-42. DOI:10.1093/jac/dks467.
- Owens R.C., Donskey C.J., Gaynes R.P., et al. Antimicrobial-associated risk factors for Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 2008;46(1):19-31. DOI:10.1086/521859.
- Amberpet R., Sistla S., Parija S.C., et al. Screening for intestinal colonization with vancomycin resistant enterococci and associated risk factors among patients admitted to an adult intensive care unit of a large teaching hospital. J Clin Diagn Res. 2016;10(9):6-9. DOI:10.7860/JCDR/2016/ 20562.8418.
- McKinnell J.A., Kunz D.F., Chamot E., et al. Association between vancomycin-resistant enterococci bacteremia and ceftriaxone usage. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33(7):718-24. DOI:10.1086/666331.
- Mermel L.A., Allon M., Bouza E., et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;49(1):1-45. DOI:10.1086/599376.

- Arias C.A., Contreras G.A., Murray B.E. Management of multidrug-resistant enterococcal infections. Clin Microbiol Infect. 2010;16(6):555-62. DOI:10.1111/j.1469-0691.2010.03214.x.
   Balli F.P., Venetis C.A., Mivakis S. Systematic review and meta-analysis of linezolid versus daptomycin.
- Balli E.P., Venetis C.A., Miyakis S. Systematic review and meta-analysis of linezolid versus daptomycin for treatment of vancomycin resistant enterococcal bacteremia. Animicrob Agents Chemother. 2014;58(2):734-9. DOI:10.1128/AAC.01289-13.
- Britt N.S., Potter E.M., Patel N., et al. Comparison of the effectiveness and safety of linezolid and daptomycin in vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection: a national cohort study of Veterans Affairs patients. Clin Infect Dis. 2015;61(6):871-8. DOI:10.1093/cid/civ/444.
- Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. Circulation. 2015;132(15):1435-86.
   DOI:10.1161/CIR.0000000000000296.
- 30. Bozhkova S.A. Modern principles of diagnostics and antibacterial therapy of prosthetic joint infection (review). Traumatology and Orthopedics of Russia. 2011;(3):126-36 (In Russ.) [Божкова, С.А. Современные принципы диагностики и антибактериальной терапии инфекции протезированных суставов (обзор литературы). Травматология и Ортопедия России. 2011;(3):126-36]. DOI:10.21823/2311-2905-2011-0-3-126-136.
- 31. Anganova E.V., Kryukova N.F., Savilov E.D. Antibiotic resistance of microorganisms isolated from patients of surgical hospital. Acta Biomedica Scientifica. 2016;1(6):177-81 (In Russ.) [Анганова Е.В., Крюкова Н.Ф., Савилов Е.Д. Антибиотикорезистентность микроорганизмов, выделенных от больных хирургического стационара. Acta Biomedica Scientifica. 2016;1(6):177-81]. DOI:10.12737/23821.
- 32. Kuzmenkov A.Y., Trushin I.V., Avramenko A.A. et al. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic restance. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2017;2 (19):84-90 (In Russ.) [Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и др. Атгтар: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. 2017;2(19):84-90].

#### About the Authors:

Evgenia V. Shikh – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Clinical Pharmacology and Internal Diseases, Sechenov University

Tatiana E. Morozova – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Internal Diseases; Head of the Chair of General Practice of the Institute of Vocational Education, Sechenov University Vladimir N. Drozdov – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Internal Diseases, Sechenov University

Natalia B. Lazareva – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Internal Diseases, Sechenov University

Dmitry A. Shatsky – Postgraduate Student, Chair of Clinical Pharmacology and Internal Diseases, Sechenov University

Tatiana B. Andrushchyshina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Internal Diseases, Sechenov University

Maria V. Lukina – MD, PhD, Assistant, Chair of Clinical Pharmacology and Internal Diseases, Sechenov University Olga A. Vartanova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Internal Diseases, Sechenov University Сведения об авторах:

**Ших Евгения Валерьевна** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Морозова Татьяна Евгеньевна** – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней; зав. кафедрой общей врачебной практики ИПО, Сеченовский Университет

**Дроздов Владимир Николаевич** – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Лазарева Наталья Борисовна** — д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Шацкий Дмитрий Андреевич** — аспирант, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Андрущишина Татьяна Борисовна** — к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Лукина Мария Владимировна** — ассистент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Вартанова Ольга Анатольевна** — к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет