

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра терапии ИПО

Заведующий кафедрой:

д.м.н., профессор Гринштейн Юрий Исаевич

РЕФЕРАТ

на тему

«Антибиотикотерапия при инфекционном эндокардите»

Выполнил:

Клинический ординатор
кафедры терапии ИПО
Самсонов Никита Сергеевич

Проверил:

Профессор терапии ИПО
д.м.н., профессор
Гринштейн Юрий Исаевич

Красноярск, 2021 г.

Содержание

Введение.....	3
Основные принципы антибиотикотерапии при инфекционном эндокардите.....	4
Проблема антибиотикорезистентности.....	4
Новые положения в европейских рекомендациях по антибиотикотерапии ИЭ.....	5
ИЭ, вызванный пенициллиночувствительными оральными стрептококками и группой <i>Streptococcus bovis</i>	5
ИЭ, вызванный <i>Streptococcus pneumoniae</i> , бета-гемолитическими стрептококками групп А, В, С и G.....	6
ИЭ, вызванный <i>Granulicatella</i> и <i>Abiotrophia</i>	7
ИЭ, вызванный <i>St. aureus</i> и коагулазонегативными стафилококками (КоНС).....	7
ИЭ, вызванный метициллинорезистентными и ванкомицинорезистентными стафилококками.....	8
ИЭ, вызванный энтерококками.....	8
ИЭ, вызванный грамотрицательными бактериями.....	9
ИЭ с отрицательной гемокультурой (ИЭОГ).....	10
Грибковый ИЭ.....	13
Заключение.....	13
Список литературы.....	14

Введение

Проблема инфекционного эндокардита по-прежнему сохраняет свою значимость из-за высоких показателей летальности и развития тяжелых осложнений.

Современный ИЭ представляет собой полиэтиологичное заболевание, возникновение и развитие которого может быть обусловлено возбудителями, составляющими чрезвычайно обширный перечень, пополняемый практически ежегодно. Серьезными преградами, стоящими на пути эффективной антимикробной терапии, являются как нарастающая резистентность возбудителей ИЭ к антибиотикам, так и увеличивающаяся этиологическая роль инфекционных агентов, ранее встречавшихся очень редко.

Своевременное информирование врачей о современных методах лечения ИЭ имеет большое практическое значение.

Таким образом, инфекционный эндокардит (ИЭ) – тяжелое воспалительное заболевание эндокарда, преимущественно с поражением клапанов сердца. Реже поражаются другие места: дефекты перегородок, хорды, стенки предсердий или желудочков.

Основные принципы антибиотикотерапии при инфекционном эндокардите

Учитывая тяжесть ИЭ, возможность молниеносного течения, а также высокий процент летальных исходов, можно выделить следующие принципы антибиотикотерапии при данной патологии:

- Ранняя, массивная и длительная (не менее 4–6 нед.) антибактериальная терапия с учетом чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам;
- Необходимость применения бактерицидных антибиотиков;
- Наличие возбудителей в вегетациях и биопленке требует высокодозной и длительной антибиотикотерапии.

Проблема антибиотикорезистентности

Одно из основных препятствий медикаментозной эрадикации инфекции - бактериальная толерантность к антибиотику, т.е. возбудитель становится нечувствительным к бактерицидному эффекту препарата при сохранении восприимчивости к бактериостатическому действию. Подобное «ускользание» киллингового эффекта антибиотика может быть причиной возобновления роста возбудителя после прекращения терапии, что ведет к развитию рецидива болезни. Таким образом, в ряде случаев комбинации бактерицидных препаратов являются более предпочтительными, чем монотерапия.

Новые положения в европейских рекомендациях по антибиотикотерапии ИЭ

Аминогликозиды больше не применяют для лечения стафилококкового ИЭ

нативных клапанов, поскольку их преимущества при данной форме не доказаны.

Рифампицин назначают только при ИЭ клапанных протезов или поражении иных внутрисердечных приспособлений через 3–5 дней от начала эффективной антибактериальной терапии. Это обусловлено возможным антагонистическим действием комбинации антибиотиков с рифампицином в отношении планктонных/репликативных форм бактерий, синергизмом против неактивных форм бактерий внутри биопленок и предупреждением формирования рифампицин-устойчивых штаммов.

Даптомицин и фосфомицин рекомендуются для лечения стафилококкового ИЭ, а нетилмицин – для ИЭ, вызванного оральными или кишечными стрептококками, однако эти схемы рассматриваются в качестве альтернативы, поскольку упомянутые препараты могут быть недоступными для всех европейских стран.

Даптомицин вводят в высоких дозах (≥ 10 мг/кг/сут) в сочетании со вторым антибиотиком с целью повышения активности и предупреждения резистентности.

ИЭ, вызванный пенициллиночувствительными оральными стрептококками и группой *Streptococcus bovis*

Прогнозируемая частота излечения в этой группе больных превышает 95%.

В неосложненных случаях возможно проведение краткосрочного 2-недельного курса лечения пенициллином или цефтриаксоном в сочетании с гентамицином или нетилмицином.

У больных с нормальной функцией почек суточную дозу гентамицина или нетилмицина вводят однократно.

При аллергии на бета-лактамы и невозможности десенсибилизации назначают ванкомицин.

В качестве альтернативы рассматривается тейкопланин в нагрузочных дозах,

составляющих 6 мг/кг каждые 12 ч в течение трех дней с последующим снижением до 6 мг/кг/сут. Однако эффективность тейкопланина при стрептококковом и энтерококковом ИЭ оценивали только по данным небольшого числа ретроспективных исследований.

Рекомендации по лечению ИЭ, вызванного пенициллиноустойчивыми стрептококками, основаны на ретроспективных исследованиях.

По объединенным данным четырех работ, включавших 60 больных, 47 из них (68%) были пролечены пенициллином или цефтриаксоном, преимущественно в сочетании с аминогликозидами, некоторые – клиндамицином или аминогликозидами в качестве монотерапии

При наличии высокоустойчивых штаммов (МПК \geq 4 мг/мл) предпочтение отдается ванкомицину в сочетании с аминогликозидами.

ИЭ, вызванный *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитическими стрептококками групп А, В, С и G

При *S.pneumoniae* – часто возможно течение заболевания в сочетании с менингитами. Стрептококки группы А одинаково чувствительны к бета-лактамам, в то время как представители других серогрупп могут быть устойчивыми в различной степени.

ИЭ, вызванный стрептококками группы В, ранее часто развивался у женщин в перинатальном периоде, в настоящее время он может поражать различные категории взрослых пациентов, особенно пожилых.

Стрептококки групп В, С, G и *Strep. anginosus* в рамках ИЭ могут быть причиной абсцессов, требующих оперативного вмешательства. Смертность при ИЭКП, вызванном стрептококком группы В, очень высока, поэтому в данных случаях рекомендуется хирургическое лечение.

ИЭ, вызванный *Granulicatella* и *Abiotrophia*

Данная форма ИЭ характеризуется длительным развертыванием клинической симптоматики, формированием крупных вегетаций (>10 мм), высокой частотой осложнений и необходимостью протезирования пораженного клапана в 50% случаев, что, вероятно, обусловлено задержкой в диагнозе и лечении.

Рекомендуемые схемы антибиотикотерапии включают 6-недельные курсы пенициллина G, цефтриаксона или ванкомицина в сочетании с аминогликозидами как минимум в течение первых 2 недель.

ИЭ, вызванный *St. aureus* и коагулазонегативными стафилококками (КоНС)

При *St. Aureus* – ИЭ отличается остротой течения и выраженным деструктивным процессом в клапанах, в то время как при КоНС-ИЭ развертывание клинической картины более затянуто во времени. Отличительными особенностями терапии данной формы ИЭ являются удлинение продолжительности курса лечения антибиотиками, добавление аминогликозидов и назначение рифампицина через 3–5 дней от начала эффективной терапии, т. е. после того, как бактериемия будет ликвидирована.

Добавление рифампицина к терапии стафилококкового ИЭ рассматривается как стандартная практика, хотя уровень доказательности недостаточен. При этом лечение может сопровождаться ростом микробной резистентности, развитием гепатотоксичности и нежелательных лекарственных взаимодействий.

ИЭ, вызванный метициллинорезистентными и ванкомицинорезистентными стафилококками

В последние годы от больных с тяжелыми инфекциями были выделены штаммы *S. aureus* с высокой устойчивостью к ванкомицину, что потребовало новых подходов к терапии.

В этом отношении представляет интерес липопептидный антибиотик даптомицин, применение которого для лечения *S. aureus* бактериемии и правосердечного ИЭ было одобрено ранее.

Как показали когортные исследования, включавшие больных со *St. aureus*-ИЭ и КоНС-ИЭ, даптомицин был по меньшей мере так же эффективен, как и ванкомицин.

Сочетание с фосфомицином или бета-лактамами повышает связывание даптомицина с клеточной стенкой бактерий путем снижения положительного поверхностного потенциала.

ИЭ, вызванный энтерококками

Энтерококки высокоустойчивы к антибиотическому киллингу и их эрадикация требует синергичной бактерицидной комбинации двух ингибиторов клеточной стенки

Они могут быть устойчивы ко многим препаратам, включая аминогликозиды, бета-лактамы (путем модификации ПСБ 5 и иногда – синтеза бета-лактамаз) и ванкомицин

В последние годы в нескольких когортных исследованиях, включавших сотни больных, было показано, что сочетанное применение ампициллина и цефтриаксона при *E. faecalis*-ИЭ аналогично по эффективности комбинации

ампициллин + гентамицин.

ИЭ, вызванный грамотрицательными бактериями

Данные возбудители могут быть как представителями НАСЕК-группы (вид *Haemophilus* spp, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*), так и представителями других видов грамотрицательных микроорганизмов (см. табл. 1).

Таблица 1. Тактика антибактериальной терапии ИЭ, вызванного НАСЕК-группой и другими микроорганизмами

НАСЕК-группа	Не НАСЕК
<ul style="list-style-type: none">Учитывая медленный рост на средах, интерпретация стандартных тестов по определению МПК этих бактерий может быть затруднена;Поскольку некоторые бациллы группы НАСЕК продуцируют β-лактамазы, они являются устойчивыми к пенициллинам, но сохраняют чувствительность к цефалоспорином третьего поколения и фторхинолонам.	<ul style="list-style-type: none">Тактика курации включает раннее хирургическое лечение и длительную (>6 недель) терапию комбинацией бета-лактамов и аминогликозидов, иногда с дополнительным назначением фторхинолонов или котримоксазола.

ИЭ с отрицательной гемокультурой (ИЭОГ)

Ведущая причина ИЭОГ – назначение antimicrobных препаратов больным с предполагаемым диагнозом ИЭ до момента взятия крови для исследования на гемокультуру.

Все более распространенным явлением становится инфицирование редкими микроорганизмами, требующими для их идентификации специального оборудования и выполнения специфических серологических методик (см. табл. 2).

Таблица 2. Диагностика и тактика антибактериальной терапии ИЭ, вызванного отрицательной гемокультурой

Возбудитель	Диагностические процедуры	Терапия	Исходы терапии
Brucella spp.	Культура крови, серология, культура, иммуногистология и полимеразная цепная реакция (ПЦР) хирургического материала	Доксициклин 200 мг/сут + Ко-тримоксазол 960 мг/12ч + Рифампицин 300-600 мг/сут в течение 3-6 месяцев	Лечение является успешным при достижении титра антител < 1:60. Некоторые авторы рекомендуют добавить гентамицин в течение первых 3 недель.
Coxiella burnetii (возбудитель)	Серология (IgG фазы 1 > 1:800); культура ткани, иммуногистология и ПЦР	Доксициклин 200 мг/сут + Гидроксихлорохин 200-600 мг/сут	Лечение является успешным при титре IgG I противифазы < 1:200, а титров IgA и IgM < 1:50

Ку-лихорадки)	хирургического материала	внутри (курс лечения > 18 месяцев)	
Bartone lla spp.	Культура крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического материала	Доксициклин 200 мг/сут внутри в течение 4 недель + Гентамицин 3 мг/сут в/в в течение 2 недель	Ожидаемый успех лечения составляет >90%
Tropheguma whipplei (Возбудитель болезни и Уиппла)	Гистология и ПЦР хирургического материала	Доксициклин 200 мг/сут + Гидроксихлорохин 200-600 мг/сут внутри (курс лечения > 18 месяцев)	Длительная терапия, оптимальная продолжительность не известна
Micoplasma spp.	Культура крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического	Левифлоксацин 500 мг/12ч в/в или внутри в течение > 6 месяцев	Оптимальное лечение не известно

	материала		
Legionella spp.	Серология, культура крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического материала	Левифлоксацин 500 мг/12ч в/в или внутрь в течение > 6 месяцев + Кларитромицин 500 мг/12 ч в течени 2 недель, затем внутрь в течение 4 недель + Рифампицин 300-1200 мг/сут	Оптимальное лечение не известно
Грибы	Культура крови, серология и ПЦР хирургического материала	см. далее	

Грибковый ИЭ

При грибковом ИЭ, вызванном *Candida* spp., рекомендуется назначение липосомального амфотерицина В в сочетании с флюцитозином или эхинокандином (каспофунгином) в высоких дозах.

Для *Aspergillus*-ИЭ препаратом выбора является вориконазол; некоторые эксперты рекомендуют сочетать его с эхинокандином или амфотерицином В.

Следует отметить, что при грибковом ИЭ в подавляющем большинстве случаев польза медикаментозного лечения невысока и обычно требуется кардиохирургическая операция. В послеоперационном периоде продолжают длительную (иногда – пожизненную) терапию флуконазолом (Candida-ИЭ) или вориконазолом (Aspergillus-ИЭ).

Заключение

Таким образом, инфекционный эндокардит представляет собой серьезную проблему клинической кардиологии и требует длительной терапии, назначение которой довольно часто сопряжено с долгим диагностическим поиском.

Список литературы

1. Инфекционный эндокардит — клинический рекомендации, 2021 г.
2. Щукин Ю. В., Терешина О. В., Рябов А. Е., Ирбахтина И. С., Айдумова О. Ю. Трудности диагностики электродного эндокардита // РКЖ. 2020. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trudnosti-dagnostiki-elektrodnogo-endokardita> (дата обращения: 02.12.2021).
3. Казакова В.В. ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ: ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ // FORCIPE. 2021. №S1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsionnyy-endokardit-proshloe-i-nastoyashee> (дата обращения: 02.12.2021).
4. Данилов Андрей Игоревич, Козлов Сергей Николаевич, Николина Елена Александровна Инфекционный эндокардит: современное состояние проблемы // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2020. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsionnyy-endokardit-sovremennoe-sostoyanie-problemy> (дата обращения: 02.12.2021).
5. Котова Е. О., Домонова Э. А., Кобалава Ж. Д., Караулова Ю. Л., Писарюк А. С., Балацкий А. В., Акимкин В. Г. СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА // РФК. 2021. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-trendy-etiologicalheskoy-diagnostiki-infektsionnogo-endokardita> (дата обращения: 02.12.2021).
- 6.