

УДК 616.126-002-022

Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита

В.П. Тюрин, Ю.Г. Тихонов

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

Инфекционный эндокардит (ИЭ) является тяжелой инфекцией, которая без лечения практически всегда приводит к смертельному исходу. ИЭ вызывается широким спектром микроорганизмов, преимущественно стрептококками (зелеными) и стафилококками. Значительно реже эндокардит может быть обусловлен другими бактериями, а также грибами, хламидиями, риккетсиями. Основой успешного лечения ИЭ является

проведение своевременной длительной парентеральной химиотерапии высокими дозами бактерицидных антибактериальных препаратов. Настоящая статья посвящена вопросам выбора оптимальной антибиотикотерапии в зависимости от вида возбудителя и его чувствительности, а также при неустановленной этиологии ИЭ.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, антибиотикотерапия.

Antibacterial Therapy of Infective Endocarditis

V.P. Tjurin, I.G. Tichonov

Main Military Hospital named under N.N. Burdenko, Moscow

Infective endocarditis (IE) is a life-threatening infection that is invariably lethal without intensive antibacterial treatment. Wide array of microorganisms has been encountered as causative agents of infection with streptococci (viridans streptococci) and staphylococci being the most common. Other bacteria, fungi, chlamydiae, rickettsiae, etc. are less frequently responsible for IE. The cornerstone of successful therapy is a prolonged parenteral

treatment with high doses of appropriate bactericidal antibiotics. We review published recommendations for antimicrobial treatment of IE caused by specific microorganisms depending on their antibiotic susceptibility and empiric antibacterial treatment of IE with unknown etiology as well. Short regimens of antibiotic therapy will be also discussed.

Key words: Infective endocarditis, antibacterial treatment.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) вызывается разнообразными микроорганизмами: в большинстве случаев бактериями, реже грибами, риккетсиями и хламидиями. Существуют единичные сообщения о возможной микоплазменной этиологии. Ежегодно публикуются сообщения о выделении в качестве возбудителя ИЭ новых экзотических микроорганизмов. Несмотря на это стрептококки и стафилококки продолжают оставаться основными возбудителями ИЭ.

В табл. 1 обобщены данные о возбудителях 955 случаев ИЭ, которые показывают, что частота выделения стрепто- и стафилококков составила 74,7%. Большинство авторов отмечает возрастание доли стрептококков (44%) в том числе зеленых, в структуре возбудителей ИЭ и оттеснение стафилококков на вторую позицию (30,7%). Третье место среди возбудителей ИЭ прочно занимают энтерококки (9%). Грамотрицательные бактерии в 4,1% случаев были причиной заболевания. Остальные микроорганизмы встречались в единичных случаях.

Одна из важнейших проблем антимикробной терапии инфекций – растущая резистентность возбудителей к наиболее часто применяемым антибиотикам. Среди случаев сепсиса, вызванного золотистым стафилококком в Англии, в частности в Уэль-

Контактный адрес:

Тюрин Владимир Петрович

105229, Москва, Госпитальная площадь, д. 3,

ГВКГ им. Бурденко

Тел.: (095) 263-08-37

Эл. почта: aisyn@glasnet.ru

Таблица 1. **Этиология современного инфекционного эндокардита [20–24]**

Возбудители	Частота, %
Стрептококки зеленящие	25,1 (17,0 – 32,8)
Стрептококки прочие	18,9 (6,6 – 23,2)
Стафилококки золотистые	24,8 (16,8 – 56,6)
Стафилококки коагулазонегативные	5,9 (3,2 – 9,6)
Энтерококки	9,0 (6,6 – 18,0)
Пневмококки	0,7 (0 – 2,6)
НАСЕК-группа	1,9 (1,1 – 2,9)
Синегнойная палочка	0,7 (0 – 2,7)
Гонококк	0,3 (0 – 1,6)
Другие грамотрицательные бактерии	1,2 (0 – 3,4)
Хламидии	0,2 (0 – 0,5)
Риккетсии	0,6 (0 – 1,0)
Грибы	0,6 (0 – 5,0)
Прочие	1,9 (0 – 2,6)
Не установлен	8,1 (3,8 – 14,0)

се, частота метициллинорезистентного золотистого стафилококка (MRSA) существенно возросла с 1,6% в 1989 г. до 31,7% в 1997 г. За тот же период отмечен значительный рост частоты резистентности золотистого стафилококка к гентамицину (с 7,5 до 18,7%) и ципрофлоксацину (с 2,9 до 23,1%). Частота множественной лекарственной устойчивости была намного выше у MRSA, чем у метициллиночувствительных (MSSA) штаммов. В Бразилии частота сепсиса, вызванного MRSA, варьировала от 5 до 50% в зависимости от характеристики и величины госпиталя. В США приблизительно 25% стафилококкового сепсиса вызывается MRSA, а в некоторых госпиталях этот возбудитель носит эндемический характер.

О серьезности этой проблемы свидетельствует доклад Департамента налоговой службы Конгресса США за 1995 г.: расходы на лечение сепсиса, вызванного MRSA, составили 10 млн долларов, ванкомицинорезистентными энтерококками (VRE) – 2,6 млн, а метициллинорезистентными коагулазонегативными стафилококками (MRCNS) – 56 млн. В то же время в Дании частота сепсиса, вызванного MRSA, не превышала 0,1%. Летальность при нем в 3 раза выше, чем при инфекциях, обусловленных MSSA [1–4].

Рост числа резистентных к антибиотикам штаммов наблюдается и среди других возбудителей сепсиса. М.А. Pfaller и соавт. [5] установили, что пенициллинорезистентные штаммы зеленящих стрептококков, выделенные от больных сепсисом, были резистентны также к цефтриаксону в 31% случаев, к эритромицину – в 51%, а 15% штаммов были нечувствительны как к цефтриаксону, так и к эритромицину.

В последнее десятилетие стал отмечаться рост числа резистентных штаммов пневмококка. L.M. Martinez и соавт. [6] при определении чувствительности штаммов, выделенных из крови или ликвора, сообщили, что 31,6% штаммов были умеренно устойчивы и 14% резистентны к пенициллину. При этом уровень промежуточной устойчивости и резистентности к цефалоспорином III поколения составил 12,3 и 3,5% соответственно.

Растущая резистентность возбудителей к наиболее часто применяемым антибиотикам требует пересмотра ранее принятых схем антибактериальной терапии ИЭ. При антибактериальной терапии ИЭ необходимо придерживаться соблюдения следующих принципов:

- антибиотикотерапия должна быть этиотропной, что требует выделения возбудителя;

- обязательно исследовать *in vitro* чувствительность выделенного возбудителя к антибиотикам с определением *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) и *минимальной бактерицидной концентрации* (МБК);

- следует применять бактерицидные антибиотики в достаточно высоких дозах для уменьшения вероятности развития резистентности микрофлоры;

- антибиотикотерапия должна быть длительной для достижения эрадикации микроорганизмов и предупреждения рецидивов болезни.

Однако эти принципы нередко нарушаются. Так, О. Venetka и соавт. [7] при анализе 327 случаев ИЭ в Германии в 1996–1998 гг. установили, что почти каждого второго пациента лечили без определения чувствительности возбудителя к антибиотикам. Это приводило к более тяжелому течению болезни и высокой летальности.

Основой терапии ИЭ остается применение бактерицидных антибиотиков. Бактериостатические средства, в частности тетрациклины и макролиды, являются препаратами выбора только при таких редких возбудителях ИЭ, как хламидии, микоплазмы, бруцеллы, риккетсии.

Микроорганизмы находятся в вегетациях между фибриновой сетью и клеточными элементами крови, которые, окружая их, препятствуют воздействию антибиотиков. Поэтому антибактериальная терапия должна быть достаточно длительной. Мы придерживаемся классических сроков длительности терапии: 4 нед эффективной терапии при стрептококковой этиологии, 6 нед – при энтерококковой или стафилококковой этиологии и при неустановленном возбудителе ИЭ.

Эффективная антибактериальная терапия – это та терапия, которая позволяет добиться стойкой нормализации температуры тела, после чего она

продолжается еще 4 или 6 нед. Ни о какой профилактической смене антибиотиков через 2–4 нед из-за предполагаемого снижения эффективности их действия не может быть и речи. Это приходится делать лишь при возникновении второй волны лихорадки, не связанной с эмболическими осложнениями, когда можно предполагать развитие резистентности возбудителя к применяемым антибиотикам.

Для достижения высоких и стабильных концентраций в сыворотке крови антибиотики следует вводить парентерально (внутривенно или внутримышечно).

Антибактериальная терапия стрептококкового эндокардита

Режимы антибактериальной терапии ИЭ, обусловленного стрептококками, основываются главным образом на величине МПК пенициллина в отношении выделенных штаммов.

Терапия больного ИЭ, вызванного пенициллиночувствительными штаммами зеленящих стрептококков (МПК пенициллина $<0,1$ мг/л), пенициллином 12–18 млн ЕД в сутки или цефтриаксоном 2 г в сутки в течение 4 нед является эффективной в 98% случаев.

В случае ИЭ, вызванного относительно резистентным штаммом зеленящего стрептококка (МПК пенициллина $<0,05 >0,01$ мг/л, а также при неизвестной чувствительности), показана терапия пенициллином или цефтриаксоном (4 нед) первые 2 нед в комбинации с гентамицином или нетилмицином. Если зеленящий стрептококк имеет низкую чувствительность к пенициллину (МПК $>0,5$ мг/л), то следует применять схемы и дозы, рекомендованные для лечения энтерококкового эндокардита [8].

Анализ литературы и собственный опыт позволяют предложить следующие схемы антибактериальной терапии ИЭ, вызванного стрептококками (табл. 2).

У пациентов с аллергией на пенициллин и другие β -лактамы антибиотиками препарата выбора является ванкомицин в комбинации с гентамицином. Необходимо помнить, что при применении ванкомицина могут возникать лихорадка, аллергическая сыпь, анемия, тромбоцитопения. Он обладает ото- и нефротоксичностью, местным раздражающим действием (флебиты). Внутривенная инфузия должна продолжаться не менее 1 ч во избежание возникновения синдрома "красного человека", индуцированного гистамином и проявляющегося зудом, покраснением кожного покрова, ангионевротическим отеком, бронхоспазмом, гипотонией, тахикардией.

При анализе штаммов *Streptococcus pyogenes*, выделенных в течение последних 80 лет, не обнаруже-

но изменения активности пенициллина. *S. pyogenes* продолжает оставаться абсолютно чувствительным к этому антибиотику. Сообщается о резистентности к другим антибиотикам, в частности к эритромицину, особенно в Японии, Финляндии и Италии, развившейся вследствие частого применения макролидов [9, 10].

Антибактериальная терапия стафилококкового эндокардита

Все стафилококки по отношению к метициллину (оксациллину) делятся на метициллиночувствительные и метициллинорезистентные. Увеличение числа штаммов MRSA стало одной из основных медицинских проблем во всем мире. Их частота колеблется от 8 до 40% среди всех выделенных штаммов золотистого стафилококка [11].

При ИЭ, вызванном метициллиночувствительными *S. aureus* или коагулазонегативными стафилококками, препаратом выбора является оксациллин или цефазолин (табл. 2). В связи с высокой частотой штаммов стафилококков, вырабатывающих β -лактамазы [12], не следует использовать пенициллин или ампициллин. Американская ассоциация кардиологов, обобщив результаты лечения стафилококкового эндокардитов комбинацией антистафилококкового пенициллина и гентамицина, пришла к выводу, что такое сочетание усиливало нефротоксический эффект, не повышая клиническую эффективность [8].

А.А. Демин и В.П. Дробышева [13] сообщили об успешной терапии стафилококкового эндокардита комбинацией цефтриаксона по 2–4 г/сут в сочетании с гентамицином в дозе 2–3 мг/кг.

Ванкомицин уступает β -лактамам антибиотикам при лечении стафилококкового эндокардита. Возможными причинами этого являются более медленная бактерицидная активность и худшее проникновение в вегетации. Назначение ванкомицина в сочетании с гентамицином обоснованно при аллергии на пенициллины и цефалоспорины. Однако ванкомицин безусловно является практически незаменимым препаратом для лечения инфекций, вызванных метициллинорезистентными штаммами *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков.

Метициллинорезистентные штаммы стафилококков независимо от результатов тестирования *in vitro* резистентны к всем β -лактамам, в том числе к цефалоспорином и карбапенемам. Поэтому назначение их в этом случае нецелесообразно. Препаратом выбора при лечении ИЭ, вызванного устойчивыми к оксациллину штаммами стафилококков, является ванкомицин в комбинации с гентамицином.

Таблица 2. Схемы антибактериальной терапии инфекционного эндокардита в зависимости от этиологии

Антибиотики	Курс, количество недель
Стрептококки	
Бензилпенициллин (натриевая соль) – 18 млн ЕД/сут внутривенно или внутримышечно постоянно или в 6 введений +/-	4
гентамицин – 1 мг/(кг·сут) внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	2
Ампициллин – 8–12 г/сут внутривенно или внутримышечно в 4 введения +/-	4
гентамицин – 1 мг/(кг·сут) внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	2
Цефазолин – 6 г/сут внутривенно или внутримышечно в 3 введения +/-	4
гентамицин – 1 мг/(кг·сут) внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	2
Цефтриаксон – 2 г/сут внутривенно или внутримышечно однократно в сутки	4
Цефотаксим – 4–6 г/сут внутривенно или внутримышечно в 4 введения	4
Ванкомицин – 30 мг/(кг·сут) внутривенно в 2 введения	4
Метициллиночувствительные стафилококки	
Оксациллин – 12 г/сут внутривенно в 6 введений +/-	4–6
гентамицин – 1 мг/(кг·сут) внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	3–5 дней
Цефазолин – 6–8 г/сут внутривенно в 3 введения +/-	4–6
гентамицин – 1 мг/(кг·сут) внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	3–5 дней
Цефотаксим – 6 г/сут внутривенно или внутримышечно в 3 введения +/-	4–6
гентамицин – 1 мг/(кг·сут) внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	3–5 дней
Ванкомицин – 30 мг/(кг·сут) внутривенно в 2 введения (медленно!)	4–6
Метициллинорезистентные стафилококки	
Ванкомицин – 30 мг/(кг·сут) внутривенно в 2 введения (медленно!)	4–6
Энтерококки	
Бензилпенициллин – (натриевая соль) – 30 млн ЕД/сут внутривенно или внутримышечно постоянно или в 6 введений +	4–6
гентамицин – 1 мг/(кг·сут) внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4–6
Ампициллин – 12 г/сут внутривенно или внутримышечно в 6 введений +	4–6
гентамицин – 1 мг/(кг·сут) внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4–6
Ванкомицин – 30 мг/(кг·сут) внутривенно в 2 введения (медленно!) +	4–6
гентамицин – 1 мг/(кг·сут) внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4–6
НАСЕК-группа	
Цефтриаксон – 2 г/сут внутривенно или внутримышечно однократно в сутки	4
Ампициллин – 12 г/сут внутривенно или внутримышечно в 6 введений +	4
гентамицин – 1 мг/(кг·сут) внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>*	
Цефтазидим – 4–6 г/сут внутривенно или внутримышечно в 3 введения +/-	4–6
амикацин – 15 мг/(кг·сут) внутривенно или внутримышечно в 2 введения	2

1	2
Цефоперазон – 4–6 г/сут внутривенно или внутримышечно в 3 введения +/- амикацин – 15 мг/(кг·сут) внутривенно или внутримышечно в 2 введения	4–6 2
Цефепим – 4 г/сут внутривенно в 2 введения	4–6
Salmonella spp.*	
Имипенем – 2 г/сут внутривенно в 4 введения <i>или</i>	
Меропенем – 3 г/сут внутривенно в 3 введения	4
Ципрофлоксацин – 0,4–0,8 г/сут внутривенно в 2 введения	4

*Собственные данные.

Большинство штаммов стафилококков высокочувствительны к рифампицину, но к нему быстро развивается резистентность, если он применяется в виде монотерапии.

Американская ассоциация кардиологов не рекомендует рутинное использование рифампицина для лечения стафилококкового эндокардита естественного клапана. Его целесообразно применять лишь в качестве дополнительного антибиотика у больных с неэффективной традиционной антимикробной терапией [8].

Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита искусственных клапанов

Выбор антибиотиков при ИЭ у пациентов с искусственными клапанами сердца проводится по указанным выше принципам, принимая во внимание, что ведущими возбудителями ИЭ протезированных клапанов являются стафилококки, чаще коагулазонегативные.

У пациентов с ИЭ искусственных клапанов, вызванных метициллиночувствительными стафилококками, оптимальной является комбинация оксациллина или цефазолина с гентамицином и рифампицином. При аллергии на β -лактамы или при выделении метициллинорезистентных стафилококков оксациллин заменяют на ванкомицин.

В исследованиях *in vivo* было показано, что рифампицин способствует стерилизации искусственных клапанов, а гентамицин предупреждает развитие рифампицинорезистентных штаммов. Вместо аминогликозидов можно использовать фторхинолоны.

Краткосрочные курсы антибактериальной терапии стрептококкового и стафилококкового эндокардитов

Добавление гентамицина к пенициллину *in vitro* вызывает синергидный антибактериальный эффект. Синергизм действия антибиотиков является

основой краткосрочных курсов терапии. Накоплен значительный опыт применения краткосрочных 2-недельных курсов комбинированной терапии у больных ИЭ, вызванном штаммами зеленящих стрептококков с высокой чувствительностью к пенициллину (МПК пенициллина <0,1 мг/л).

Комбинация бензилпенициллина с гентамицином или цефтриаксона с нетилмицином [14] позволяет добиться выздоровления 98% больных.

Двухнедельная схема антибиотикотерапии может быть использована только при неосложненных формах ИЭ, вызванного высокочувствительными к пенициллину штаммами зеленящих стрептококков.

Рабочая группа по изучению эндокардита Британского общества антимикробной химиотерапии рекомендует проводить ее в следующих случаях [15]:

- при ИЭ естественных клапанов;
- при отсутствии таких факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы, как сердечная или аортальная недостаточность, нарушения проводимости;
- при отсутствии тромбоэмболических осложнений;
- при величине вегетаций по данным ЭхоКГ не более 5 мм;
- при клинической эффективности антибактериальной терапии в течение 7 дней (нормализация температуры тела, улучшение самочувствия, повышение аппетита и др.).

Суточная доза аминогликозидов может быть введена традиционно в виде 2–3 равных доз или однократно. Доказана лучшая переносимость однократного введения полной суточной дозы аминогликозидов при равной или более высокой эффективности по сравнению с дробным введением препарата. Высокая эффективность аминогликозидов при их введении 1 раз в сутки объясняется зависимостью степени бактерицидности антибиотиков от их концентрации в крови, а также продолжитель-

ным "постантибиотическим эффектом" аминокликозидов *in vitro*. При однократном режиме введения риск нефротоксического действия аминокликозидов ниже, а ототоксического не выше, чем при многократном [16].

Короткий курс антибиотикотерапии возможен при ИЭ трикуспидального клапана у наркоманов, если заболевание обусловлено метициллиночувствительными стафилококками. В этих случаях показано назначение оксациллина в сочетании с аминокликозидом [17, 18]. Поражение левых отделов сердца, развитие эмболических осложнений требует длительной терапии.

Антибактериальная терапия энтерококкового эндокардита

Режимы антибактериальной терапии эндокардита, вызванного энтерококками, основываются преимущественно на показателях МПК выделенных штаммов к пенициллину и аминокликозидам. Лечение энтерококкового эндокардита осложняется тем, что эти микроорганизмы, особенно *Enterococcus faecium*, обладают природной резистентностью к цефалоспорином. Поэтому цефалоспорины не должны назначаться при энтерококковом эндокардите.

Энтерококки сравнительно устойчивы к пенициллину. В обычных дозах пенициллин, ампициллин и ванкомицин действуют на большинство энтерококков лишь бактериостатически. Пенициллин (ампициллин) или ванкомицин в сочетании с гентамицином или стрептомицином оказывают бактерицидное действие в результате синергизма. Другие аминокликозиды, например тобрамицин или амикацин в сочетании с пенициллином или ванкомицином не обладают синергизмом действия в отношении энтерококков и не могут быть использованы при лечении энтерококкового эндокардита (табл. 2).

Степень резистентности энтерококков к аминокликозидам может значительно варьировать. МПК стрептомицина ≥ 2000 мг/л и гентамицина ≥ 500 мг/л указывает на высокий уровень устойчивости к аминокликозидам.

Высокорезистентные к аминокликозидам штаммы энтерококков не уничтожаются при терапии пенициллином (ампициллином) или ванкомицином в комбинации с аминокликозидами из-за отсутствия синергизма. Некоторые из гентамицинорезистентных штаммов могут быть чувствительными к стрептомицину. В противном случае терапию проводят пенициллином (ампициллином) или ванкомицином в течение 8–12 нед. При безуспешной терапии следует рассмотреть необходимость хирургического лечения.

Если энтерококки имеют высокий уровень резистентности к пенициллинам (МПК >16 мг/л), то препаратом выбора является ванкомицин в комбинации с аминокликозидами. Рекомендуемая длительность комбинированной антибактериальной терапии составляет 4 нед (табл. 2).

При длительности энтерококкового ИЭ более 3 мес до начала лечения и при ИЭ искусственных клапанов комбинированную терапию рекомендуется проводить не менее 6 нед. Продолжительная терапия аминокликозидами может приводить к нарушениям функции почек и снижению слуха, которые могут быть необратимыми. В связи с этим рекомендуется проводить терапевтический лекарственный мониторинг с определением пиковых и остаточных концентраций аминокликозидов в сыворотке крови.

Определенную настороженность вызывает появление сообщений о развитии инфекций, вызванных VRE, частота выделения которых в некоторых зарубежных стационарах в настоящее время превышает 10% и имеет тенденцию к постоянному росту. Летальность при сепсисе, вызванном VRE (36,6%), больше, чем в случаях, обусловленных ванкомициночувствительными штаммами (13,6%).

Несмотря на отсутствие сообщений о выделении VRE в России, тенденция к распространению устойчивых к ванкомицину энтерококков диктует необходимость назначения этого высокоэффективной антибиотика только по строгим показаниям.

До сих пор не найдено оптимального лекарственного режима при эндокардите, вызванном VRE. Некоторые штаммы VRE остаются чувствительными к ампициллину, который может быть применен в этих случаях.

Антибактериальная терапия НАСЕК-эндокардита

В последнее время показана роль грамотрицательных медленно растущих микроорганизмов группы НАСЕК (по первым буквам входящих в нее микроорганизмов) в развитии ИЭ. В эту группу объединены следующие прихотливые бактерии: *Haemophilus aphrophilus* и *Haemophilus paraphrophilus*, *Actinobaccillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и *Kingella kingae*. В структуре этиологических факторов ИЭ они составляют 3–7%. Эти микроорганизмы медленно растут в культурах крови. Их выявление требует продолжительной инкубации – до 2 нед и более.

Микроорганизмы группы НАСЕК отличаются достаточно высокой чувствительностью к β -лактам-

мам. Однако выделены штаммы, продуцирующие β -лактамазы. В связи со сложностью проведения тестов по антимикробной чувствительности бактерий группы НАСЕК должны рассматриваться как ампициллинорезистентные.

Цефалоспорины III поколения являются препаратами выбора при этой этиологии ИЭ (табл. 2). Менее предпочтительной является комбинация ампициллина с гентамицином. Длительность терапии составляет 4 нед при поражении естественного клапана и 6 нед при ИЭ искусственных клапанов сердца [8].

Относительно редким возбудителем ИЭ из семейства *Enterobacteriaceae* остается *Salmonella* spp. Несмотря на то что антибиотикорезистентность у сальмонелл пока не представляет реальной угрозы, в середине 90-х годов нами был выделен у больного ИЭ штамм *Salmonella thyphimurium*, нечувствительный ко всем антибиотикам, за исключением карбапенемов и фторхинолонов, применение которых позволило добиться выздоровления пациента.

Pseudomonas aeruginosa остается важным возбудителем ИЭ у "внутривенных" наркоманов. В процессе лечения у нее быстро развивается устойчивость к применяемым антибиотикам, что приводит к клинической и микробиологической неэффективности антимикробной терапии. В настоящее время наиболее часто применяемыми режимами терапии является комбинация цефтазидима или антисинегнойных пенициллинов (тикарциллин, пиперациллин) с аминогликозидами (табл. 2).

Эндокардит, обусловленный грибами

С целью снизить чрезвычайно высокую летальность при эндокардите, вызванном грибами, достигавшую 60–100%, в начале 60-х годов был предложен комбинированный медикаментозно-хирургический метод лечения.

Большинство исследователей рекомендует использовать амфотерицин В с ранним (через

1–2 нед) оперативным вмешательством. Целесообразно добавление 5-флуцитозина к амфотерицину В, что обеспечивает *in vitro* синергизм для некоторых грибов.

Эмпирическая терапия при неустановленной этиологии инфекционного эндокардита

После завершения забора крови на стерильность, когда еще неизвестен результат исследования, назначается эмпирическая антибактериальная терапия. Чем меньше продолжительность эмпирической терапии, то есть чем быстрее идентифицируется возбудитель и его чувствительность к антибиотикам, тем лучше результаты лечения. Если из крови удастся многократно выделить возбудитель, то антибактериальная терапия пересматривается в соответствии с его чувствительностью к антибиотикам. В тех случаях, когда установить возбудитель не удается, продолжается эмпирическая терапия.

Так как наиболее частыми возбудителями ИЭ являются стрептококк и стафилококк, то стартовая терапия должна быть такой же, как при стрептококковом или стафилококковом эндокардите. Для уточнения предполагаемой этиологии болезни необходимо оценить входные ворота инфекции, характер начала заболевания, температурную реакцию и осложнения, развившиеся к этому времени.

Входные ворота инфекции ассоциируются с определенными возбудителями. ИЭ, развившийся после экстракции зуба или других манипуляций в полости рта, преимущественно обуславливается зеленым стрептококком. Предшествующие нагноительные заболевания кожи и подкожной жировой клетчатки (абсцессы, стрептодермии) указывают на возможность стафилококковой или стрептококковой этиологии.

При наличии указаний на аденомэктомию, хронический пиелонефрит, эпицистостому высока вероятность выделения энтерококков или граммотрицательных бактерий. Кесарево сечение или инфу-

Таблица 3. Эмпирическая антимикробная терапия инфекционного эндокардита с неустановленным возбудителем [19]

Клиническая форма	Основная схема	Альтернативная схема
Острое течение:		
естественный клапан	Оксациллин + аминогликозид	Ванкомицин + аминогликозид
Подострое течение:		
естественный клапан	Ампициллин/сульбактам + аминогликозид	Цефтриаксон или ванкомицин + аминогликозид
искусственный клапан	Ванкомицин + аминогликозид + рифампицин	
"внутривенная" наркомания	Оксациллин + аминогликозид	Ванкомицин + аминогликозид

цированный аборт ассоциированы с энтерококками, стафилококками или анаэробами; подключичный катетер – со стафилококками, кардиохирургические операции – со стафилококками, дифтероидами, грамотрицательными возбудителями, грибами.

ИЭ, вызванный зеленым стрептококком, как правило, начинается незаметно, исподволь. Иногда он проявляется внезапно с эмболии в головной мозг или в другие органы, реже – с пароксизмальных нарушений ритма (пароксизм предсердной тахикардии, мерцательной аритмии), указывающих на наличие сопутствующего миокардита. Стафилококковому эндокардиту свойственно острое внезапное начало с лихорадкой и ознобом.

Температура тела при стрептококковом эндокардите обычно субфебрильная с редкими подъемами

до 39°C. При стафилококковом ИЭ обычно наблюдается гектическая лихорадка – 39–40°C. Гломерулонефрит как осложнение болезни чаще развивается при стрептококковом эндокардите, а менингит, менингоэнцефалит – при стафилококковом.

Для оценки эффективности лечения в конце первой недели антибактериальной терапии целесообразно повторить посев крови на стерильность.

С.М. Oakley [19] рекомендует схемы антимикробной терапии больных ИЭ с неустановленным возбудителем, представленные в табл. 3.

Ранняя диагностика инфекционного эндокардита и ранняя адекватная антибактериальная терапия – единственный путь к снижению летальности и излечению с минимальными анатомическими изменениями клапанов.

Л и т е р а т у р а

- Conterno L.O., Wey S.B., Castelo A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:32-7.
- Frimoedt-Moller N., Esperson F., Skinhoj P., et al. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Denmark from 1957 to 1990. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3:297-305.
- Jonson A.P., James D. Continuing increase in invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Lancet* 1997; 350:1710.
- Speller D.C.E., Jonson A.P., James D., et al. Resistance to methicillin and other antibiotics in *Staphylococcus aureus* from blood and cerebrospinal fluid, England and Wales, 1989–1995. *Lancet* 1997; 350:323-5.
- Pfaller M.A., Jones R.N., Marchall S.A., et al. Nosocomial streptococcal blood stream infections in the SCOPE program: species occurrence and antimicrobial resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 29:259-63.
- Martinez L.M., Lopes-Hernandez I., Pascual A., et al. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin, erythromycin and third-generation cephalosporins in Seville, Southern Spain. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3:382-5.
- Benetka O., Block M., Sangha O., et al. Clinical course of infective endocarditis in the late nineties: preliminary results of the ALKK endocarditis registry. Proceedings of the XXI Congress of the European Society of Cardiology; 1999; Barcelona, Spain.
- Wilson W.R., Karchmer A.W., Dajani A.S., et al. Antibiotic treatment of adult with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995; 274:1706-13.
- Francioli P., Ruch W., Stamboulion D., and the International infective endocarditis study group. Treatment of Streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: A prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1406-10.
- Horn D.L., Zabriskie J.B. Why have group A streptococci remained susceptible to penicillin? Report on a symposium. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1341-5.
- Hadjinikolaou L., Stamou S.H., Rizos I., et al. Brucella infective endocarditis: successful combination of medical and surgical treatment. Proceedings of the XXI Congress of the European Society of Cardiology; 1999; Barcelona, Spain. p. 2922.
- Lowy F.D. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998; 338:520-32.
- Демин А.А., Дробышева В.П. Короткие курсы антибактериальной химиотерапии стафилококкового эндокардита. Тез. докл. VI Рос. нац. конгресс „Человек и лекарство“; 1999. с. 150.
- Francioli P., Ruch W., Stamboulion D., and the International infective endocarditis study group. Treatment of Streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: A prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1406-10.
- Simmons N.A., Ball A.P., Eykyn S.J., et al. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal, and staphylococcal endocarditis. *Heart* 1998; 79:207-10.
- Barza M., Ioannidis J.P.A., Cappelleri J.C., Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *Br Med J* 1996; 312:338-45.
- Chambers H.F. Short-course combination and oral therapies of *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Med Clin North Am* 1993; 7:69-80.
- Torres-Tortosa M., de Cuesta M., Vergara A., et al. Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:559-64.
- Oakley C.M. The medical treatment of culture-negative infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B):90-3.
- Delahaye F., Goulet V., Lacassin F., et al. Incidence, characteristics demographiques, cliniques, microbi-

- ologiques et evolutives de l'endocardite infectieuse en France en 1990-91. *Med Mal Infect* 1992; 22:975-86.
21. De Man F., Peetermans W.E., Van de Werf F. Changing pattern of etiologic microorganisms in infective endocarditis: comparison of a retrospective study in the 80s and a prospective study in the 90s. Proceedings of the XIXth Congress of the European Society of Cardiology; 1997; Stockholm, Sweden. p. 2046.
 22. Kupferwasser I., Darius H., Muller A.M., et al. Clinical and morphological characteristics in *Streptococcus bovis* endocarditis: a comparison with other causative microorganisms in 177 cases. *Heart* 1998; 80:276-80.
 23. Selton-Suty C., Hoen B., Grentzinger A., et al. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart* 1997; 77:260-3.
 24. Siddiq S., Missri J., Silverman D.I. Endocarditis in an urban hospital in the 1990s. *Arch Intern Med* 1996; 156:2454-8.