

УДК

Современные взгляды на лечение энтерококкового эндокардита

В.П. Тюрин, Ю.Г. Тихонов

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

Рассматриваются схемы терапии бактериального эндокардита, вызванного *Enterococcus* spp., в том числе полирезистентными штаммами. Обсуждается возможность уменьшения риска развития нефротоксических осложнений у больных пожилого и старческого возраста за счет сокращения срока применения аминогли-

козидов при их использовании в комбинации с бета-лактамами.

Ключевые слова: эндокардит, *Enterococcus* spp., антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность, ванкомицин, линезолид, аминогликозиды, нефротоксичность.

Current Views On the Therapy of Enterococcal Endocarditis

V.P. Tyurin, Yu.G. Tikhonov

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

The recent approaches to the treatment of endocarditis caused by *Enterococcus* spp., including strains that are resistant to conventional therapy, are discussed in the article. The possible ways of reduction of nephrotoxicity in elder patients and in patients with renal impairment are suggested.

Key words: endocarditis, *Enterococcus* spp., antimicrobial therapy, antimicrobial resistance, vancomycin, linezolid, aminoglycosides, nephrotoxicity.

Энтерококки занимают третье место среди возбудителей *инфекционного эндокардита* (ИЭ), являясь причиной 7–11% всех случаев ИЭ [1, 2]. Так, в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко энтерококковый эндокардит был выявлен в 7 (2,6%) из 269 случаев ИЭ.

Несмотря на применение антибиотиков и хирургических методов лечения, при энтерококковом ИЭ сохраняется высокая летальность, достигающая 15–34,8% [2, 3]. Энтерококковый эндокардит по частоте рецидивов (10,8–20%) при стандартной антибактериальной терапии стоит на втором месте

после грибкового ИЭ [3, 4]. Одним из направлений дальнейшего снижения летальности и частоты рецидивов является совершенствование медикаментозной терапии, применение новых химиотерапевтических режимов.

Стандартная терапия энтерококкового ИЭ

В 90-х годах прошлого столетия *American Heart Association* (АНА) [5] и рабочая группа по изучению эндокардита Международного общества по химиотерапии (*International Society for Chemotherapy – ISC*) [6] опубликовали рекомендации по терапии ИЭ, вызванного стрептококками, энтерококками и стафилококками.

Основной сложностью в лечении энтерококкового эндокардита является низкая чувствитель-

Контактный адрес:

Владимир Петрович Тюрин,
115573, г. Москва, Шипиловская ул., д. 43, кв. 99

ность этих микроорганизмов, особенно *Enterococcus faecium*, к большинству антибиотиков. Более того, в то время как пенициллины и гликопептиды обладают бактерицидной активностью в отношении практически всех грамположительных микроорганизмов, на энтерококки они действуют лишь бактериостатически. Только при сочетании пенициллина (ампициллина) или ванкомицина с аминогликозидами (гентамицином или стрептомицином) в результате синергизма действия достигается бактерицидный эффект. Следует отметить, что другие аминогликозиды менее активны в отношении энтерококков и поэтому не могут быть использованы для лечения энтерококкового ИЭ. Первое сообщение о комбинированной терапии энтерококкового эндокардита, основанной на синергизме действия двух антибиотиков, относится еще к 1947 г. [7]. Длительность терапии должна быть одинаковой для обеих составляющих антимикробной комбинации: 4 недели как для пенициллина (ампициллина), так и для гентамицина, если диагноз установлен в срок до 3 мес, или 6 нед – при более поздней диагностике, развитии осложнений и при ИЭ протезированного клапана (табл. 1).

Токсичность стандартной терапии энтерококкового ИЭ

Продолжительная терапия аминогликозидами может осложняться ототоксическими и/или нефротоксическими реакциями. Стрептомицин прежде всего является ототоксичным, а для гентамицина

более характерна нефротоксичность. При этом, если нефротоксические явления потенциально обратимы, то при развитии вестибулокохлеарных осложнений изменения часто носят необратимый характер. В связи с высокой токсичностью аминогликозидов, с одной стороны, и необходимостью при энтерококковом эндокардите их длительного применения, с другой стороны, необходимо осуществлять терапевтический лекарственный мониторинг (определение концентрации аминогликозидов в сыворотке крови).

У больных пожилого возраста применение гентамицина даже в течение непродолжительного срока может привести к развитию *острой почечной недостаточности* (ОПН). Мы наблюдали развитие преходящей ОПН с повышением креатинина сыворотки крови до 646 мкмоль/л у 8% из 37 больных ИЭ пожилого и старческого возраста во время терапии аминогликозидами [8]. S.M. Wallace и соавт. констатировали повышение креатинина сыворотки крови у 29% больных ИЭ, что имело прогностически неблагоприятное значение [2]. Летальность в этой группе больных была достоверно выше по сравнению с летальностью в группе больных с нормальным уровнем креатинина (29,8 и 13,7% соответственно, $p < 0,01$). Высокая частота развития нефротоксических осложнений во время длительной 4–6-недельной терапии аминогликозидами требует обязательного периодического контроля за уровнем креатинина сыворотки крови.

Наиболее простым путем уменьшения риска

Таблица 1. Стандартные режимы антибактериальной терапии энтерококкового эндокардита

Режим терапии	Длительность терапии, нед.
Ванкомициночувствительные штаммы <i>Enterococcus spp.</i>	
1. Бензилпенициллин (натриевая соль) 18–24 млн ЕД в сутки, в/в, постоянной инфузией или равными дозами через 4 ч	4–6
+ гентамицин* 3 мг/кг в сутки в/в, в/м равными дозами через 8 ч	4–6
2. Ампициллин 12 г в сутки, в/в, постоянной инфузией или равными дозами через 4 ч	4–6
+ гентамицин* 3 мг/кг в сутки в/в, в/м равными дозами через 8 ч	4–6
3. Ванкомицин 2 г в сутки в/в медленно (в течение 1 ч) равными дозами через 12 ч	4–6
+ гентамицин* 3 мг/кг в сутки в/в, в/м равными дозами через 8 ч	4–6
Ванкомицинорезистентные штаммы <i>Enterococcus spp.</i>	
Линезолид 1,2 г в сутки в/в или внутрь равными дозами через 12 ч	4–6

Примечание. * При дозировке гентамицина 3 мг/кг массы тела у пациентов, страдающих ожирением, создаются более высокие концентрации препарата в крови, чем у пациентов с нормальной массой тела. Для тучных пациентов дозировку следует рассчитывать исходя из идеальной массы тела для данного роста. Относительными противопоказаниями к применению гентамицина являются возраст более 65 лет, почечная недостаточность, неврит слухового нерва.

развития нефротоксичности является снижение длительности применения аминогликозидов. Так, L. Olaison и K. Schadewitz [9] описали результаты терапии 93 случаев энтерококкового ИЭ у пациентов 34–87 лет (средний возраст 74 года), получавших комбинацию ампициллина или ванкомицина в течение 42 дней с аминогликозидами при средней продолжительности курса – 15 дней. При этом была отмечена достаточно высокая эффективность лечения – 81%, а развитие уремии вследствие проводимой антибактериальной терапии наблюдалось редко: всего у 2% больных. Госпитальная летальность также была относительно низкой – 16%. В течение 3-месячного периода наблюдения за выпиравшимися больными рецидивы заболевания установлены лишь в 3% случаев. Основываясь на полученных результатах, авторы пришли к выводу, что у пожилых пациентов сокращение терапии аминогликозидами до 2-х недель при сохранении клинической эффективности позволяет уменьшить риск развития нефротоксичности. К такому же выводу пришли и J. Herzstein с соавт. [4], не выявившие существенного влияния на исход болезни длительного применения аминогликозидов (более 4 нед) по сравнению с более коротким его назначением (менее 4 нед) у больных энтерококковым ИЭ пожилого возраста (средний возраст 61 год).

Терапия ИЭ, вызванного ванкомицинорезистентными штаммами энтерококка

Как уже отмечалось выше, в качестве эмпирической терапии энтерококковых инфекций обычно рекомендуется применение комбинации пенициллина (или ампициллина) с гентамицином. Однако при развитии резистентности к одному из антибиотиков синергизм действия применяемой комбинации лекарственных средств не достигается. При наличии резистентности к пенициллинам препаратом выбора традиционно считался ванкомицин. В то же время от 0,8% штаммов энтерококков во Франции до более 50% штаммов в отделении реанимации и интенсивной терапии США являются *ванкомицинорезистентными* (VRE). Поэтому, несмотря на то, что в России проблема ванкомицинорезистентности пока не получила широкого распространения, устойчивая тенденция в мире к росту встречаемости устойчивых к ванкомицину энтерококков должна настораживать врачей и способствовать применению этого антибиотика по строгим показаниям.

Долгое время, до появления линезолида, не существовало адекватного режима антибиотикотерапии при ИЭ, вызванном VRE. Линезолид является первым представителем нового класса антимикробных препаратов – оксазолидинонов. У него схожий

с ванкомицином спектр активности, направленный против полирезистентных грамположительных кокков. В то же время линезолид характеризуется рядом существенных преимуществ перед ванкомицином. Он не обладает нефротоксичностью из-за двойного пути выведения из организма, поэтому его можно применять у больных с почечной недостаточностью. В связи с высокой биодоступностью, достигающей 100% при приеме внутрь, в сыворотке крови определяется уровень препарата, эквивалентный уровню при внутривенном введении. Линезолид удобен для проведения ступенчатой терапии: лечение начинают с внутривенных инфузий по 600 мг 2 раза в сутки с последующим переходом на пероральный прием препарата в той же дозе. Для лечения детей линезолид применяется в дозе 10 мг/кг массы тела с интервалом 12 ч. M.C. Birmingham и соавт. [10] сообщили об успешном применении линезолида у 40 больных ИЭ, вызванном полирезистентной грамположительной микрофлорой, в основном VRE и MRSA (табл. 2). При эндокардите, вызванном *E. faecium*, наиболее проблемным с точки зрения антибиотикорезистентности возбудителем, клиническое излечение было достигнуто в 76,9% случаев.

Однако применение линезолида при бактериальном эндокардите несколько лимитируется возможностью развития тромбоцитопении, в связи с чем данный препарат не рекомендуется применять более 4 нед. Нежелательные реакции, встречавшиеся при применении линезолида, представлены в табл. 3.

Терапия ИЭ, вызванного штаммами с высоким уровнем резистентности к аминогликозидам

Энтерококки, стрептококки и другие стрептококкоподобные бактерии обладают природной устойчивостью к аминогликозидам за счет низкой энергии трансмембранного транспорта, т. е. антибиотики этой группы не могут проникнуть внутрь микробной клетки к мишени своего действия – рибосомам. Однако при одновременном применении препаратов, подавляющих синтез клеточной стенки (пенициллина или ванкомицина), проницаемость для аминогликозидов возрастает и облегчается их транспорт к чувствительным мишеням, что обеспечивает синергизм такой комбинации. Если же энтерококк обладает какими-либо приобретенными механизмами резистентности к аминогликозидам, то даже при комбинированной терапии их назначение будет неэффективным. Величина МПК стрептомицина, большая или равная 2000 мг/л или гентамицина 500 мг/л, рассматривается в качестве

Таблица 2. Клиническая эффективность (в %) линезолида в терапии ИЭ и сепсиса, вызванного полирезистентной грамположительной микрофлорой [10]

Тип инфекции, возбудители	Число больных	Излечение	Неблагоприятный исход	Неопределенный исход
Эндокарит:				
– VREF	22	76,9	15,4	7,7
– MRSA	8	100	0	0
Всего	40	65,2	21,7	13,1
Сепсис:				
– VREF	25	78,0	7,1	14,9
– MRSA	131	63,2	10,5	26,3
Всего	338	77,4	7,0	15,6

Примечание. VREF – ванкомицинорезистентный *Enterococcus faecium*, MRSA – метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*

Таблица 3. Частота нежелательных реакций во время терапии линезолидом 796 больных с тяжелыми инфекциями, вызванными полирезистентной грамположительной микрофлорой

Нежелательные реакции	Частота реакции, %
Желудочно-кишечные расстройства	9,8
Тромбоцитопения	7,4
Снижение гемоглобина	4,1
Кожные проявления	4,0
Лейкопения	2,2
Повышение билирубина	2,0
Повышение амилазы	1,7
Повышение креатинина	0,7

пограничного значения между штаммами с низким и высоким уровнем резистентности к указанным выше аминогликозидам. Низкорезистентные к аминогликозидам штаммы энтерококков подавляются при комбинированной терапии антибиотиками. Высокореzистентные к аминогликозидам штаммы энтерококков не погибают при терапии пенициллином (ампициллином) или ванкомицином в комбинации с аминогликозидами из-за отсутствия синергизма. При выделении энтерококка, высокорезистентного к вышеуказанным аминогликозидам, альтернативных схем лечения не существует. Проводившееся в подобных случаях длительное лечение в течение 8–12 нед высокими дозами пенициллина или ампициллина позволяло достигать стойкой клинико-бактериологической ремиссии лишь у 25% больных. В связи с отсутствием адекватной медикаментозной терапии для случаев энтерококкового ИЭ, вызванного высокорезистентными к аминогликозидам штаммами энтерококка, рекомендуется проведение раннего хирургического лечения.

В последние годы велся поиск новых схем тера-

пии энтерококкового эндокардита, вызванного штаммами с высоким уровнем резистентности к гентамицину. Опубликовано несколько работ по экспериментальному энтерококковому эндокардиту с использованием синергизма действия 2 бета-лактамов антибиотиков. J.L. Mainardi и соавт. [11] установили синергизм действия комбинации амоксициллина с цефалоспорином III поколения цефотаксимом в дозе 4 мкг/мл. МПК амоксициллина в результате синергизма действия такой комбинации снижалась с 0,25–1,0 мкг/мл до 0,01–0,25 мкг/мл. Эта комбинация на первый взгляд кажется странной, так как энтерококки обладают природной резистентностью к цефалоспорином. Синергизм действия был также показан на экспериментальных моделях энтерококкового эндокардита при применении амоксициллина с имипенемом [12], ампициллина с цефтриаксоном [13]. МПК ампициллина при последней схеме снижалась в 2–8 раз. Комбинация ампициллина или амоксициллина с ванкомицином синергидным действием не обладает.

J. Gavalda и соавт., перейдя от экспериментальной работы к клинической практике, сообщили о первом клиническом опыте применения 2 бета-лактамов антибиотиков у 18 больных энтерококковым ИЭ в ходе открытого проспективного многоцентрового исследования [14]. У 13 пациентов выделенный энтерококк обладал высокой резистентностью к аминогликозидам. Терапия проводилась комбинацией ампициллина с цефтриаксоном (последний в дозе 4 г/сут) в течение месяца. Излечение наступило у 16 (89%) больных. Двое больных были исключены из исследования в связи с развитием обратимой нейтропении. Два пациента умерли, но на аутопсии морфологических признаков активности эндокардита после проведенного лечения не было. В течение 3-месячного наблюдения за выписанными пациентами рецидивы заболевания не зарегистрированы. Авторы считают, что комбина-

ция 2 бета-лактамовых антибиотиков безопасна и является эффективной альтернативой при лечении энтерококкового ИЭ, особенно при наличии высокой резистентности к аминогликозидам.

Таким образом, представленные химиотерапевтические режимы терапии ИЭ, вызванного штаммами энтерококка, резистентного к ванкомицину и аминогликозидам, открывают новые возможности

дальнейшего улучшения результатов медикаментозного лечения. Благоприятные результаты терапии при применении укороченного курса аминогликозидов (в течение 15 дней) позволяют надеяться на уменьшение частоты развития нефротоксических осложнений у больных энтерококковым ИЭ в пожилом и старческом возрасте.

Литература

1. Fefer P., Raveh D., Rudensky B., Schlesinger Y., Yinon A.M. Changing epidemiology of infective endocarditis: retrospective survey of 108 cases, 1990-1999. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:432-7.
2. Wallace S.M., Walton B.I., Kharbanda R.K., et al. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002; 88:53-60.
3. Mylonakis E., Calderwood S. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345:1318-30.
4. Herzstein J., Ryan J., Mangi R.J., Greco T.P., Andriole V.T. Optimal therapy for enterococcal endocarditis. *Am J Med* 1984; 76:186-91.
5. 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.
6. The Endocarditis Working Group of the International Society for Chemotherapy, Wilson W.R. Antibiotic treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and other streptococci. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4:3S17-26.
7. Hunter T.H. Use of streptomycin in the treatment of bacterial endocarditis. *Am J Med* 1947; 2:436-42.
8. Тюрин В.П., Дубинина С.В. Инфекционный эндокардит у лиц пожилого и старческого возраста. *Клиническая медицина* 2000; 4:53-6.
9. Olaison L., Schaedewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002; 34:159-66.
10. Birmingham M.C., Rayner C.R., Meagher A.K., et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003; 36:159-68.
11. Mainardi J.L., Gutmann L., Acar J.F., Goldstein F.W. Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1984-7.
12. Brandt C.M., Rouse M.S., Laue N.W., et al. Effective treatment of multidrug-resistant enterococcal experimental endocarditis with combinations of cell wall-active agents. *J Infect Dis* 1996; 173:909-13.
13. Gavalda 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; 43:639-46.
14. Gavalda J., Miro J., Torres C., et al. Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone or cefotaxime in treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis*. *Proceedings of the 41st ICAAC*; 2001; Toronto, Canada. Washington: ASM Press; 2001. Abstract L1342.