

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №2

2019



УДК 616.126-002 + 615.33

ПРАКТИКА НАЗНАЧЕНИЯ СТАРТОВОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА В Г. СМОЛЕНСК

© Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В., Старкова А.Э., Ефимова И.А., Емельянова Е.С., Зайцева К.Н., Карева А.И.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Изучить особенности назначения стартовой антимикробной терапии инфекционного эндокардита в г. Смоленске.

Методика. Проведено проспективное фармакоэпидемиологическое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и антимикробной терапии инфекционного эндокардита (ИЭ). В исследование включались пациенты обоего пола всех возрастных групп с определенным и вероятным ИЭ, находившиеся на стационарном лечении с января 2016 г. по декабрь 2018 г. Диагноз ИЭ выставлялся согласно критериям Duke.

Результаты. Проанализирован 21 случай ИЭ. В ходе назначения стартовой антимикробной терапии в 76,9% использовалась монотерапия, в 23,1% – комбинированная терапия. Наиболее часто назначались гликопептиды (ванкомицин) – 35,9%, цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) – 30,8% и аминогликозиды (гентамицин, амикацин) – 25,7%. В ходе проведения данной терапии, положительная динамика была отмечена в 50% случаев.

Заключение. Практика назначения стартовой антимикробной терапии при ИЭ в Смоленске не соответствует современным клиническим рекомендациям (комбинированная терапия применялась лишь в 23,1%, назначение препаратов с бактериостатическим эффектом – в 7,7% случаев). При этом следует более активно использовать схемы антимикробной терапии с антистафилококковой активностью.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, стартовая антимикробная терапия, положительная динамика лечения

PRACTICE OF ASSIGNING STARTING ANTIMICROBIAL THERAPY OF INFECTIVE ENDOCARDITIS IN SMOLENSK

Danilov A.I., Kozlov S.N., Evseev A.V., Starkova A.E., Efimova I.A., Emelyanova E.S., Zaytseva K.N., Kareva A.I.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To study the features of assigning starting antimicrobial therapy of infective endocarditis in Smolensk.

Methods. A prospective pharmacoepidemiological study of the etiology, antibiotic resistance and antimicrobial therapy of infectious endocarditis (IE) was conducted. The study included patients of both sexes of all age groups with definite and probable IE who were hospitalized from January 2016 to December 2018; the diagnosis of IE was made according to the Duke criteria.

Results. 21 cases of IE were analyzed. During the appointment of starting antimicrobial therapy in 76.9% monotherapy was used, in 23.1% – combination therapy. The most frequently prescribed glycopeptides (vancomycin) were 35.9%, cephalosporins of generation III (Ceftriaxone) - 30.8% and aminoglycosides (gentamicin, amikacin) – 25.7%. In the course of this therapy, a positive trend was observed in 50% of cases.

Conclusions. The practice of prescribing starting antimicrobial therapy for IE in Smolensk does not meet modern clinical recommendations (combination therapy was used only in 23.1%, the appointment of drugs with bacteriostatic effect - in 7.7% of cases). Schemes of antimicrobial therapy with antistaphylococcal activity should be more actively used.

Keywords: infective endocarditis, starting antimicrobial therapy, positive dynamics of treatment

Введение

Заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) в экономически развитых странах постепенно снижалась вследствие уменьшения частоты постревматических поражений клапанного аппарата сердца и повышения эффективности антимикробной терапии (АМТ). Вместе с тем, в настоящее время отсутствует тенденция к дальнейшему снижению заболеваемости ИЭ, а согласно ряду публикаций, в некоторых странах за счет ограничения показаний для профилактики, происходит увеличение выявляемости данной патологии [1-3].

В этиологической структуре ИЭ преобладают грамположительные микроорганизмы, среди которых ведущим является *Staphylococcus aureus*. В последние годы отмечается рост резистентности большинства возбудителей ИЭ к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике, причем основную проблему представляют метициллинорезистентные штаммы стафилококков и штаммы *Enterococcus* spp. с высоким уровнем резистентности к аминогликозидам [4, 5].

Высокие цифры летальности при ИЭ во многом обусловлены развитием тяжелых осложнений, среди которых наиболее часто отмечаются развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, тромбоэмболические проявления и геморрагический синдром с поражением внутренних органов различной локализации [1, 3].

В соответствии с современными рекомендациями, назначение адекватной АМТ у пациентов с ИЭ способствует снижению летальности и излечению с минимальными анатомическими изменениями клапанов сердца [6]. Вместе с тем, количество исследований, характеризующих особенности ведения пациентов с данным заболеванием в Российской Федерации крайне недостаточно.

Методика

Было проведено проспективное фармакоэпидемиологическое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и антимикробной терапии ИЭ.

В исследование включались пациенты обоего пола всех возрастных групп с определенным и вероятным ИЭ с января 2016 г. по декабрь 2018 г. Диагноз ИЭ выставлялся согласно критериям Duke [7, 8]. В исследование включен 21 случай ИЭ (лица мужского пола – 71,4%, лица женского пола – 28,6%).

Пациенты находились на стационарном лечении в 2 лечебных учреждениях Смоленска (ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» и ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи»).

Критериями включения в исследование были: наличие диагноза установленного или вероятного ИЭ в карте стационарного больного, взятие хотя бы одного образца крови для бактериологического исследования, проведенная эхокардиография, доступность медицинской документации.

В ходе исследования на каждого пациента собирались анамнестические и клинические данные, которые вносились в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты. Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP. Описательная статистика рассчитывалась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной для всей совокупности данных. Качественные признаки представлялись в виде долей (%) и абсолютных чисел.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным нами данным, в ходе назначения стартовой АМТ в 76,9% использовалась монотерапия, в 23,1% – комбинированная терапия. Следует подчеркнуть, что низкие цифры назначения комбинированной терапии при ИЭ вызывают серьезную озабоченность, вследствие необходимости скорейшего устранения бактериемии с целью уменьшения рисков развития гематогенной диссеминации инфекционного процесса [9].

Наиболее часто назначались гликопептиды (ванкомицин) – 35,9%, цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) – 30,8% и аминогликозиды (гентамицин, амикацин) – 25,7%. Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) были назначены – в 10,3%, цефалоспорины I поколения (цефазолин) – в 7,7%, карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем) – в 7,7%, ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат) – в 5,1%, оксазолидиноны – в 5,1%, макролиды (азитромицин) – в 2,6% случаев (рис. 1).



Рис. 1. Структура групп антимикробных препаратов в ходе назначения стартовой АМТ, %

В условиях лидирующей позиции *Staphylococcus aureus* в этиологической структуре ИЭ и инъекционной наркомании среди факторов риска данной нозологии, следует отметить необоснованность высоких цифр назначения цефалоспоринов III поколения, не проявляющих должной активности в отношении стафилококков [10].

Включение аминогликозидов в схемы АМТ позволяет уменьшить длительность госпитализации пациентов с ИЭ, а в случае энтерококковой этиологии еще и существенно снизить риски рецидива. Однако, практическое значение в данном случае имеют только несколько комбинаций, прежде всего сочетание β -лактамных антибиотиков и гликопептидов с аминогликозидами I и II поколения [6]. В связи с этим, назначение аминогликозидов III поколения (амикацин) при ИЭ следует признать ошибочным.

Согласно результатам проведенного исследования, доля фторхинолонов при стартовой АМТ составила 10,3%. С учетом того, что согласно существующим рекомендациям, фторхинолоны входят лишь в схемы терапии ИЭ с доказанной этиологией (бактерии группы НАСЕК), частое назначение данных препаратов также является некорректным.

Одним из антимикробных препаратов, активным в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов, является линезолид. При стартовой АМТ он был назначен в 5,1%. Вместе с тем, следует отметить, что данный препарат обладает бактериостатическим действием, что существенно ограничивает его использование при ИЭ. По этой же причине абсолютно неправильным является назначение макролидов при ИЭ [6].

Положительная динамика стартовой АМТ (улучшение и выздоровление) в ходе проведенного исследования была отмечена в 50% случаев (рис. 2). В значительной степени низкую эффективность проводимой терапии можно объяснить ведущей позицией в этиологической структуре ИЭ *Staphylococcus aureus* и, как следствие, острым течением инфекционного процесса с высоким риском тромбозмобольических осложнений. Кроме того, в настоящее время в стационарах преимущественно используются дженериковые препараты, эффективность которых как правило существенно ниже оригинальных.

Парентеральный путь введения антимикробных препаратов при ИЭ является более предпочтительным. Однако, в ряде ситуаций, например, у лиц, длительно имеющих в анамнезе инъекционную наркоманию, этот путь введения может быть затруднен из-за поражения вен. В

связи с этим, в течение последних лет изучается потенциальная возможность применения перорального пути введения препаратов в ходе назначения АМТ у пациентов с ИЭ. Наиболее часто назначаются при данном виде терапии аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), фторхинолоны (ципрофлоксацин), оксазолидиноны (линезолид) и рифампицин [11].



Рис. 2. Эффективность стартовой АМТ, %

Длительность АМТ пациентов с ИЭ составляет 4-6 нед., в ряде случаев достигает 8 нед. Вместе с тем, не всегда имеется возможность обеспечить столь длительную госпитализацию пациента. На сегодняшний день имеются данные о потенциальной возможности применения амбулаторной парентеральной АМТ. При этом следует отметить, что данный вид терапии имеет ограничения и она допустима лишь тогда, когда у изначально госпитализированного в стационар пациента отмечается положительная клиническая динамика, отсутствуют серьезные риски развития осложнений и существуют необходимые условия ухода за пациентом в амбулаторных условиях [12].

Заключение

Согласно многочисленным публикациям, антимикробная терапия пациентов с ИЭ должна как можно быстрее носить этиотропный характер. В связи с этим, чрезвычайно важной представляется совместная эффективная работа микробиологических лабораторий с целью получения достоверных сведений о возбудителях и их чувствительности к антимикробным препаратам и врачей, занимающихся ведением пациентов с ИЭ. Учет этих факторов позволит не только более эффективно бороться с ИЭ, но и оптимизировать антимикробную терапию, что в свою очередь даст возможность повысить эффективность лечения больных и снизить экономические потери медицинских учреждений.

Следует отметить, что в эмпирических условиях назначения антимикробной терапии пациентам с ИЭ принципиально важное значение имеет определение наличия факторов риска развития ИЭ, косвенно указывающих на этиологически значимый возбудитель.

Несмотря на установленные алгоритмы антимикробной терапии в отношении подавляющего большинства случаев ИЭ, в настоящее время продолжают дискуссии специалистов, касающиеся вопросов выбора стартовой антимикробной терапии данной патологии, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения практики назначения антимикробных препаратов пациентам с ИЭ.

Литература (references)

1. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т.62, №1-2. – С. 7-11. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Deknich A.V. *Antibiotiki i himioterapiya*. Antibiotics and chemotherapy. – 2017. – V.62, N1-2. – P. 7-11. (in Russian)]
2. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н. и др. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Смоленске // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.

- 15, №1. – С. 54-61. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 54-61. (in Russian)]
3. Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №4. – С. 113-117. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Lymets L.L. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2018. – V.17, N4. – P. 113-117. (in Russian)]
 4. Dayer M.J., Jones S., Prenderqast B. et. al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis // *Lancet*. – 2015. – V.385. – P. 1219-1228.
 5. Fitzsimmons K., Bamber A.I., Smalley H.B. Infective endocarditis: changing aetiology of disease // *British Journal of Biomedical Science*. – 2010. – V. 67, № 1. – P. 35-41.
 6. 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) // *European Heart Journal*. – 2015. – V.36(44). – P. 3075-3128.
 7. Durack D., Lukes D.K., Bright D.K. et. al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service // *American Journal of Medicine*. – 1994. – V.96, N3. – P. 200-209.
 8. Li J., Sexton D.J., Mick N. et. al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // *Clinical Infectious Disease*. – 2000. – V.30, N4. – P. 633-638.
 9. Erwin J.P., Otto C.M. Infective endocarditis: old problem, new guidelines and still much to learn // *Heart*. – 2014. – V.100, N13. – P. 996-998.
 10. Menu E., Gouriet F., Casalta J.P. et. al. Evaluation of empirical treatment for blood culture-negative endocarditis // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2017. – V.72, N1. – P. 290-298.
 11. Partridge D.G., Partridge D.G., Chapman A.L. et. al. Outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a review of 4 years' experience at a UK centre // *Postgraduate Medical Journal*. – 2012. – V.88, N1041. – P. 377-381.
 12. Iversen K., Host N., Bruun N.E. et. al. Partial oral treatment of endocarditis // *American Heart Journal*. – 2013. – V.165, N2. – P. 116-122.

Информация об авторах

Данилов Андрей Игоревич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

Козлов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: snk@antibiotic.ru

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hyroxia@yandex.ru

Старкова Алена Эдуардовна – ординатор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nas.1994.06@mail.ru

Ефимова Инга Александровна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

Емельянова Екатерина Сергеевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

Зайцева Кристина Николаевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

Карева Алина Игоревна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru