



Антибактериальная терапия и профилактика инфекционного эндокардита в современных условиях

Б.С. Белов, д.м.н., Г.М. Тарасова, к.м.н.

Адрес для переписки: Борис Сергеевич Белов, belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов Б.С., Тарасова Г.М. Антибактериальная терапия и профилактика инфекционного эндокардита в современных условиях // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 8. С. 52–58.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-8-52-58

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) по-прежнему сохраняет свою значимость из-за высоких показателей смертности и развития тяжелых осложнений. Своевременное информирование врачей о современных методах лечения ИЭ имеет большое практическое значение.

В статье представлены основные принципы антибиотикотерапии и профилактики ИЭ с учетом последних рекомендаций экспертов Европейского кардиологического общества.

Ключевые слова: *инфекционный эндокардит, антибактериальная терапия, резистентность к антибиотикам*

Инфекционный эндокардит (ИЭ) по-прежнему характеризуется тяжелыми осложнениями и высокой смертностью. В связи с чрезвычайной актуальностью проблемы многие национальные и международные медицинские ассоциации опубликовали как первичные, так и обновленные рекомендации, касающиеся диагностики, лечения и профилактики ИЭ, а также его осложнений. Положения этих рекомендаций представляют несомненный интерес как для научных работников, так и для практикующих врачей, курирующих больных ИЭ.

В статье рассматриваются вопросы лечения и профилактики ИЭ с учетом последних рекомендаций Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology – ESC)¹.

Лечение

Общие принципы

Антибактериальная терапия ИЭ должна быть ранней, массивной и длительной (не менее четырех – шести недель). При этом учитывается чувствительность выделенного возбудителя к антибиотикам. У пациентов с ИЭ следует применять бактерицидные антибиотики, преимущества которых перед бактериостатическими продемонстрированы как в экспериментальных, так и клинических исследованиях.

Наличие возбудителей в вегетациях и биопленке (последнее особенно актуально при ИЭ клапанных протезов (ИЭКП)) требует высокодозной и длительной антибиотикотерапии.

Одним из основных препятствий медикаментозной эрадикации инфекции может быть бактериальная толерантность к антибиотику, то есть возбу-

дитель становится нечувствительным к бактерицидному эффекту препарата при сохранении восприимчивости к бактериостатическому. Ускользание киллингового эффекта антибиотика может быть причиной возобновления роста популяции возбудителя после прекращения терапии, что приводит к рецидиву заболевания. Поэтому в ряде случаев комбинация бактерицидных препаратов может быть более предпочтительна, чем монотерапия.

Антибактериальная терапия

Инфекционный эндокардит, вызванный чувствительными к пенициллину оральными стрептококками и Streptococcus bovis. Рекомендуемые схемы лечения эндокардита, вызванного стрептококками, чувствительными к пенициллину (минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибиотиков $\leq 0,125$ мг/л), представлены в табл. 1. При нормальной функции почек суточную дозу гентамицина или нетилимицина вводят однократно. При аллергии на бета-лактамы и невозможности десенсибилизации назначают ванкомицин.

Эндокардит, вызванный устойчивыми к пенициллину оральными стрептококками и Streptococcus bovis. Пенициллин-устойчивые оральные стрептококки классифицируются на умеренно устойчивые (МПК – 0,25–2,00 мг/л) и полностью устойчивые (МПК ≥ 4 мг/л). Антибактериальная терапия данной формы ИЭ аналогична терапии ИЭ, вызванного пе-

¹ 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. Vol. 36. № 44. P. 3075–3128.

Таблица 1. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного оральными стрептококками и *Streptococcus bovis*

Антибиотик	Доза, способ и частота введения	Длительность лечения, нед.	Комментарии
ШТАММЫ, ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ К ПЕНИЦИЛЛИНУ (МПК ≤ 0,125 МГ/Л)			
<i>Стандартная схема</i>			
Пенициллин G Ампициллин Цефтриаксон	12–18 млн ЕД/сут в/в в четыре – шесть введений 100–200 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений 2 г/сут в/в или в/м в одно введение Педиатрические дозы*: <ul style="list-style-type: none"> ■ пенициллин G – 200 тыс. ЕД/кг/сут в/в в четыре – шесть введений ■ ампициллин – 300 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений ■ цефтриаксон – 100 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение 	Четыре	Преимущественно для больных старше 65 лет или с нарушением функции почек либо VIII пары черепно-мозговых нервов Для больных с ИЭКП рекомендуется шестинедельный курс
Пенициллин G Ампициллин Цефтриаксон плюс Гентамицин** Нетилмицин	12–18 млн ЕД/сут в/в в четыре – шесть введений 100–200 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений 2 г/сут в/в или в/м в одно введение 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение 4–5 мг/кг/сут в/в в одно введение Педиатрические дозы*: <ul style="list-style-type: none"> ■ пенициллин G – 200 тыс. ЕД/кг/сут в/в в четыре – шесть введений ■ ампициллин – 300 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений ■ цефтриаксон – 100 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение ■ гентамицин – 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно или три введения 	Две	Только для больных с неосложненным ИЭНК и нормальной функцией почек
<i>При аллергии к бета-лактамам</i>			
Ванкомицин***	30 мг/кг/сут в/в в два введения Педиатрические дозы* – 40 мг/кг/сут в/в в два или три введения	Четыре	Для больных с ИЭКП рекомендуется шестинедельный курс
ШТАММЫ, УМЕРЕННО УСТОЙЧИВЫЕ К ПЕНИЦИЛЛИНУ (МПК ≤ 0,25–2,00 МГ/Л)			
<i>Стандартная схема</i>			
Пенициллин G Ампициллин Цефазолин Цефтриаксон плюс Гентамицин****	24 млн ЕД/сут в/в в четыре – шесть введений 200 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений 6–8 г/сут в/в или в/м в три введения 2 г/сут в/в или в/м в одно введение 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение	Четыре Четыре Четыре Четыре	Для больных с ИЭКП рекомендуется шестинедельный курс
<i>При аллергии к бета-лактамам</i>			
Ванкомицин*** плюс Гентамицин****	30 мг/кг/сут в/в в два введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение Педиатрические дозы*: <ul style="list-style-type: none"> ■ ванкомицин – 40 мг/кг/сут в/в в два или три введения ■ гентамицин – 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно или три введения 	Четыре Две	Для больных с ИЭКП рекомендуется шестинедельный курс

* Не должны превышать дозы для взрослых.

** Необходим контроль функции почек и суточной концентрации гентамицина один раз в неделю.

*** Суточная доза ванкомицина не должна превышать 2 г.

**** При назначении однократной суточной дозы исходная (преддозная) концентрация гентамицина не должна превышать 1 мг/л, а через час после введения (постдозная) ~ 10–12 мг/л.



нициллин-чувствительными оральными стрептококками (см. табл. 1). В случае устойчивости к пенициллину следует назначать аминогликозиды как минимум на две недели. Краткосрочные курсы лечения бета-лактамами не рекомендуются. При наличии высокоустойчивых штаммов (МПК ≥ 4 мг/мл) предпочтение отдается ванкомицину в сочетании с аминогликозидами. Требование мониторинга концентрации гентамицина не всегда выполнимо в отечественных стационарах общего профиля. Поэтому, исходя из практических соображений, оправдана прерывистая схема применения гентамицина. Препарат назначают в течение семи – десяти дней с перерывом в течение пяти – семи дней для предупреждения токсических эффектов. Далее проводят повторный курс теми же дозами.

Инфекционный эндокардит, вызванный Streptococcus pneumoniae, бета-гемолитическими стрептококками групп А, В, С, G. При наличии пенициллин-чувствительных штаммов *St. pneumoniae* (МПК $\leq 0,06$ мг/л) терапия аналогична терапии ИЭ, вызванного оральными стрептококками (см. табл. 1), за исключением двухнедельного курса, эффективность которого не изучена. Аналогичные схемы применяют при наличии штаммов с умеренной (МПК – 0,125–2,000 мг/л) и полной резистентностью (МПК ≥ 4 мг/л), исключая менингит. Однако некоторые авторы в таких случаях рекомендуют проводить терапию цефалоспорином в более высоких дозах или ванкомицином.

ИЭ, вызванный гемолитическими стрептококками А, В, С, G, встречается относительно редко. Схемы его антибактериальной терапии аналогичны приведенным выше. Краткосрочные курсы лечения не рекомендуются. Гентамицин целесообразно применять в течение двух недель или по прерывистой схеме.

Инфекционный эндокардит, вызванный Granulicatella и Abiotrophia, то есть разновидностями стрептококков с измененными питательными потребностями (nutritionally). Данная форма ИЭ характеризуется длительным развертыванием клинической симптоматики, формирова-

нием крупных вегетаций (> 10 мм), высокой частотой осложнений и необходимостью протезирования пораженного клапана (50% случаев), что, вероятно, обусловлено поздней диагностикой и лечением. Рекомендуемые схемы антибиотикотерапии – шестинедельные курсы пенициллина G, цефтриаксона или ванкомицина в сочетании с аминогликозидами как минимум в течение первых двух недель.

Эндокардит, вызванный Staphylococcus aureus и коагулазонегативными стафилококками (КоНС). ИЭ, ассоциированный с *S. aureus*, отличается острым течением и выраженным деструктивным процессом в клапанах, в то время как при КоНС развертывание клинической картины более затянато во времени.

В таблице 2 представлены рекомендации по лечению ИЭ нативных клапанов (ИЭНК) и ИЭКП, вызванных как метициллин-чувствительными (MSSA), так и метициллин-резистентными (MRSA) штаммами *S. aureus* и КоНС. Применение аминогликозидов при стафилококковом ИЭНК не рекомендуется. Краткосрочная (две недели) и пероральная терапия целесообразна при неосложненном правосердечном MSSA-ИЭ. Однако данные схемы неприменимы для левосердечных форм. При невозможности назначения бета-лактамов показан даптомицин в сочетании с другим антистафилококковым препаратом. Это позволит повысить активность лечения и предотвратить развитие резистентности. В качестве альтернативы для лечения *S. aureus*-ИЭ некоторые эксперты рекомендуют добавлять к ко-тримоксазолу в высоких дозах клиндамицин.

При ИЭКП, вызванном *S. aureus*, отмечается высокая летальность (до 45%), что может потребовать раннего репротезирования клапанов. Отличительными особенностями терапии данной формы ИЭ являются увеличение продолжительности курса антибиотиков, добавление аминогликозидов и назначение рифампицина через три – пять дней от начала терапии, то есть после того, как бактериемия будет устранена. Добавление рифампицина в схему лечения стафилококкового ИЭ является стан-

дартной практикой, однако уровень доказательности в отношении такого назначения недостаточен. Лечение может сопровождаться увеличением резистентности микробов, развитием гепатотоксичности и нежелательных лекарственных взаимодействий.

Инфекционный эндокардит, вызванный метициллин-резистентными и ванкомицин-резистентными стафилококками. MRSA, как правило, устойчивы ко многим антибиотикам, кроме ванкомицина. Однако в последние годы у больных с тяжелыми инфекциями были выделены штаммы *S. aureus* с высокой устойчивостью к ванкомицину, что потребовало поиска новых подходов к терапии. В этом отношении особый интерес представляет липопептидный антибиотик даптомицин, применение которого при *S. aureus*-бактериемии и правосердечном ИЭ было одобрено ранее. Согласно результатам когортных исследований, включавших больных с *S. aureus*-ИЭ и КоНС-ИЭ, по эффективности даптомицин сопоставим с ванкомицином. Для предотвращения нарастания резистентности у больных ИЭНК даптомицин назначают в высоких дозах (≥ 10 мг/кг) в сочетании с бета-лактамами или фосфомицином. По мнению большинства экспертов, такое сочетание повышает связывание даптомицина с клеточной стенкой бактерий за счет снижения положительного поверхностного потенциала. При ИЭКП к даптомицину следует добавлять гентамицин и рифампицин. К другим вариантам лечения можно отнести «фосфомицин + имипенем», новые бета-лактамы (цефтаролин) с лучшей аффинностью к пенициллин-связывающему белку 2a, «хинупристин/дальфопристин \pm бета-лактамы», «ванкомицин + бета-лактамы», а также «ко-тримоксазол (в высоких дозах) + клиндамицин». *Эндокардит, вызванный энтерококками.* При наличии энтерококковых штаммов, чувствительных к пенициллину (МПК ≤ 8 мг/мл), лечение проводят пенициллином G или ампициллином (предпочтительнее) в сочетании с гентамицином (табл. 3). Применение ампициллина одновременно с цефтриаксоном при



Таблица 2. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного стафилококками

Антибиотик	Доза, способ и частота введения	Длительность лечения, нед.	Комментарии
НАТИВНЫЕ КЛАПАНЫ, MSSA			
<i>Стандартная схема</i>			
Оксациллин Цефазолин* Цефотаксим* Педиатрические дозы**:	12 г/сут в/в в четыре – шесть введений 6–8 г/сут в/в в три введения 6 г/сут в/в в три введения ■ оксациллин – 200–300 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений ■ цефазолин – 100 мг/кг/сут в/в в три введения ■ цефотаксим – 100 мг/кг/сут в/в в три введения	Четыре – шесть	–
<i>Альтернативная схема</i>			
Ко-тримоксазол*** плюс Клиндамицин	Сульфаметоксазол – 4800 мг/сут и триметоприм – 960 мг/сут в/в в четыре – шесть введений 1800 мг/сут в/в в три введения Педиатрические дозы**: ■ сульфаметоксазол – 60 мг/кг/сут и триметоприм – 12 мг/кг/сут в/в в два введения ■ клиндамицин – 40 мг/кг/сут в/в в три введения	Одна – в/в, от двух до шести – перорально Одна	Только для <i>S. aureus</i>
<i>При аллергии к бета-лактамам или MRSA</i>			
Ванкомицин****	30–60 мг/кг/сут в/в в два-три введения Педиатрические дозы** – 40 мг/кг/сут в/в в два-три введения	Четыре – шесть	–
<i>Альтернативные схемы</i>			
Даптомицин*** Ко-тримоксазол плюс Клиндамицин	10 мг/кг/сут в/в в одно введение Сульфаметоксазол – 4800 мг/сут и триметоприм 960 мг/сут в/в в четыре – шесть введений 1800 мг/сут в/в в три введения	Четыре – шесть Одна – в/в, от двух до шести – перорально Одна	Даптомицин превосходит ванкомицин при MSSA- и MRSA-бактериемии при МПК ванкомицина > 1 мг/мл Только для <i>S. aureus</i>
КЛАПАНЫЕ ПРОТЕЗЫ, MSSA			
<i>Стандартная схема</i>			
Оксациллин Цефазолин* Цефотаксим* плюс Рифампицин плюс Гентамицин****	12 г/сут в/в в четыре – шесть введений 6–8 г/сут в/в в три введения 6 г/сут в/в в три введения 900–1200 мг/сут в/в в два-три введения или перорально в два-три приема 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно-два введения Педиатрические дозы**: ■ оксациллин – 200–300 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений ■ цефазолин – 100 мг/кг/сут в/в в три введения ■ цефотаксим – 100 мг/кг/сут в/в в три введения ■ рифампицин – 20 мг/кг/сут в/в в три введения или перорально в три приема	Шесть и более Шесть и более Шесть и более Шесть и более Две	Некоторые эксперты рекомендуют назначать рифампицин через три – пять дней от начала терапии бета-лактамами и гентамицином
<i>При аллергии к бета-лактамам или MRSA</i>			
Ванкомицин плюс Рифампицин плюс Гентамицин****	30–60 мг/кг/сут в/в в два-три введения 900–1200 мг/сут в/в в два-три введения или перорально в два-три приема 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно-два введения Педиатрические дозы**: ■ ванкомицин – 40 мг/кг/сут в/в в два-три введения ■ рифампицин – 20 мг/кг/сут в/в в три введения или перорально в три приема	Шесть и более Шесть и более Две	Некоторые эксперты рекомендуют назначать рифампицин через три – пять дней от начала терапии ванкомицином и гентамицином

* Для пациентов с аллергией на пенициллин, но в отсутствие анафилактических реакций.

** Не должны превышать дозы для взрослых.

*** Целесообразно добавление оксациллина 12 г/сут в/в в четыре – шесть введений или фосфомидина 8 г/сут в/в в четыре введения.

**** При невозможности мониторинга концентрации гентамицина в сыворотке крови рекомендуется прерывистая схема лечения.



Таблица 3. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного энтерококками

Антибиотик	Доза, способ и частота введения	Длительность лечения, нед.	Комментарии
Ампициллин плюс Гентамицин*	200 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение Педиатрические дозы**: ■ ампициллин – 300 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений ■ гентамицин – 3 мг/кг/сут в/в или в/м в три введения	Четыре – шесть Две – шесть***	Шестинедельные курсы рекомендуются при длительности заболевания более трех месяцев или ИЭКП
Ампициллин плюс Цефтриаксон	200 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений 4 г/сут в/в или в/м в два введения Педиатрические дозы**: ■ ампициллин – 300 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений ■ цефтриаксон – 100 мг/кг каждые 12 часов в/в или в/м	Шесть Шесть	Данная схема терапии активна против <i>E. faecalis</i> при наличии/отсутствии HLAR, может применяться при HLAR(+) <i>E. faecalis</i> -ИЭ, однако не активна против <i>E. faecium</i>
Ванкомицин плюс Гентамицин	30 мг/кг/сут в/в в два введения 3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение Педиатрические дозы**: ■ ванкомицин – 40 мг/кг/сут в/в в два-три введения ■ гентамицин – 3 мг/кг/сут в/в или в/м в три введения	Шесть Шесть	–

* При невозможности мониторинга концентрации гентамицина в сыворотке крови – прерывистая схема лечения.

** Не должны превышать дозы для взрослых.

*** Некоторые эксперты рекомендуют применение гентамицина только в течение двух недель.

Примечания. HLAR (High Level Aminoglycoside Resistance) – высокий уровень устойчивости к аминогликозидам.

Enterococcus faecalis-ИЭ по эффективности аналогично комбинации ампициллина и гентамицина.

При высокой резистентности к гентамицину (МПК > 500 мг/л) применяют стрептомицин в дозе 15 мг/кг/сут в два введения. В случае устойчивости к бета-лактамам возможны два варианта:

- 1) при продукции бета-лактамаз – заменить ампициллин на ампициллин/сульбактам;
- 2) модификации пенициллин-связывающего белка 5 – схемы с ванкомицином.

В случае полирезистентности к аминогликозидам, бета-лактамам и ванкомицину предлагают следующие альтернативные схемы:

- 1) даптомицин 10 мг/кг/сут плюс ампициллин 20 мг/кг/сут в/в в четыре – шесть введений;
- 2) линезолид 1200 мг/сут в/в или перорально в два приема в течение восьми недель и более (необходим мониторинг функции костного мозга);
- 3) хинупристин/дальфопристин три раза по 7,5 мг/кг/сут в течение восьми недель и более (не активен в отношении *E. faecalis*).

Перед назначением иных сочетаний (даптомицин плюс эртапенем или цефтаролин) необходимо проконсультироваться со специалистом по инфекционным болезням.

Инфекционный эндокардит, вызванный грамотрицательными бактериями. Данный вид эндокардита подразделяют на две группы. НАСЕК-ИЭ ассоциируется с грамотрицательными палочками (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* и *Kingella denitrificans*), которые требуют особых условий культивирования. Стандартная схема терапии – цефтриаксон 2 г/сут в течение четырех недель при ИЭНП или шести недель при ИЭПК. В отсутствие синтеза бета-лактамаз применяют комбинацию ампициллина (12 г/сут в/в в четыре – шесть введений) с гентамицином (3 мг/кг/сут в/в в два-три введения) в течение четырех недель. Возможно использование ципрофлоксацина (800–1200 мг/сут в/в в два-три введения или 1500 мг/сут перорально в два приема), однако эта схема является менее изученной. При ИЭ, вызванном бактериями, не относящимися к группе НАСЕК, тактика курации предполагает раннее хирургическое лечение и длительную (более шести недель) терапию комбинацией бета-лактамов и аминогликозидов, в ряде случаев с добавлением фторхинолонов или ко-тримоксазола.

Инфекционный эндокардит с отрицательной гемокультурой. Заболевание

развивается в 31% случаев. Ведущая причина – назначение антимикробных препаратов больным с предполагаемым диагнозом ИЭ до взятия крови на исследование гемокультуры. Для идентификации редких микроорганизмов требуется специальное оборудование и выполнение специфических серологических методик.

Основные принципы лечения (после верификации возбудителя) представлены в табл. 4.

Оптимальная продолжительность лечения ИЭ, вызванного этими возбудителями, неизвестна. Сроки лечения обозначены лишь в отдельных сообщениях.

Необходимо подчеркнуть, что терапия болезни Уиппла остается эмпирической. При поражении центральной нервной системы доксициклин сочетают с сульфадиазином 6 г/сут перорально в четыре приема. Альтернативная терапия – цефтриаксон 2 г/сут или пенициллин G 12 млн ЕД в шесть введений в сочетании со стрептомицином 1 г/сут в/в в течение двух – четырех недель с последующим назначением ко-тримоксазола 1600 мг/сут в два приема. Триметоприм не активен в отношении *Tropheryma whipplei*. Однако получены данные об успешном длительном (более года) лечении ко-тримоксазолом. При ИЭ, вызванном *Candida* spp., рекомендуют липосомальный амфотери-



цин В в сочетании с флуцитозином или эхинокандином (каспофунгином) в высоких дозах. У пациентов с *Aspergillus*-ИЭ препаратом выбора является вориконазол, его можно сочетать с эхинокандином или амфотерицином В. При таких ИЭ, как правило, эффективность фармакотерапии невысока, поэтому требуется кардиохирургическое вмешательство. В послеоперационном периоде продолжают длительную (иногда пожизненную) терапию флуконазолом (*Candida*-ИЭ) или вориконазолом (*Aspergillus*-ИЭ).

Эмпирическая антибактериальная терапия

При остро протекающем ИЭ антибактериальная терапия назначается эмпирически сразу же после трехкратного (с интервалом полчаса – час) взятия крови из вены для ее исследования на гемокультуру.

При выборе схемы такого лечения учитывают:

- наличие предшествовавшей антибиотикотерапии;
- ИЭНК или ИЭПК с уточнением срока проведения операции (ранний или поздний ИЭПК);

- место заражения инфекцией (внебольничный, нозокомиальный или ненозокомиальный, связанный с оказанием медицинской помощи ИЭ), данные по локальной антибиотикорезистентности и распространенности возбудителей ИЭ, требующих особых условий культивирования;

- при эмпирическом лечении MSSA-бактериемии/эндокардита назначение оксациллина/цефазолина ассоциируется с более низкими показателями смертности по сравнению с применением других бета-лактамов и ванкомицина.

Схемы эмпирической антибиотикотерапии при остром ИЭ представлены в табл. 5.

У пациентов с ИЭНК и поздним ИЭПК терапия должна быть направлена против таких возбудителей, как стафилококки, стрептококки и энтерококки. Терапия раннего ИЭПК и ИЭ, ассоциированных с оказанием медицинской помощи, должна воздействовать на MRSA, энтерококки и грамотрицательные патогены (кроме группы NACEK).

Важно отметить, что при ИЭ, ассоциированном с оказанием медицинской

помощи, в регионах, где распространенность MRSA-инфекций превышает 5%, некоторые эксперты рекомендуют сочетать ванкомицин с оксациллином до получения информации о возбудителе. Рифампицин рекомендуется только при ИЭПК. По мнению ряда экспертов, его надо назначать через три – пять дней от начала терапии ванкомицином и гентамицином.

После идентификации патогена и определения его чувствительности к антибиотикам в схему лечения вносят соответствующие коррективы, если таковые необходимы.

Если патоген выделить не удастся даже с применением доступных современных методов диагностики, эмпирическую терапию целесообразно продолжить как минимум в течение пяти – семи дней. Появление первых признаков клинического эффекта (снижение температуры, исчезновение озноба, уменьшение слабости, улучшение общего самочувствия) служит основанием для продолжения лечения (полный курс – четыре – шесть недель). В отсутствие положительной динамики требуется изменить схему антимикробной терапии.

Таблица 4. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного редкими возбудителями

Возбудитель (заболевание)	Терапия	Исходы лечения
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин 200 мг/сут плюс Ко-тримоксазол 960 мг каждые 12 часов плюс Рифампицин 300–600 мг/сут внутрь от трех до шести месяцев	Лечение считается успешным при достижении титра антител < 1:60 Возможно добавление гентамицина в течение первых трех недель
<i>Coxiella burnetii</i> (возбудитель Ку-лихорадки)	Доксициклин 200 мг/сут плюс Гидроксихлорохин* 200–600 мг/сут внутрь (курс лечения – более 18 месяцев)	Лечение признается успешным при титре иммуноглобулина G1 противофазы < 1:200, а титров иммуноглобулинов А и М < 1:50
<i>Bartonella</i> spp.**	Доксициклин 200 мг/сут внутрь в течение четырех недель плюс Гентамицин 3 мг/сут в/в в течение двух недель	Ожидаемый успех лечения составляет 90% и более
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин (500 мг каждые 12 часов) в/в или перорально шесть недель и более или кларитромицин 500 мг каждые 12 часов в/в в течение двух недель, затем перорально в течение четырех недель плюс Рифампицин 300–1200 мг/сут	Оптимальное лечение не установлено
<i>Mycoplasma</i> spp.	Левифлоксацин*** 500 мг каждые 12 часов в/в или перорально шесть месяцев и более	Оптимальное лечение не установлено
<i>Tropheryma whipplei</i> (возбудитель болезни Уиппла)	Доксициклин 200 мг/сут плюс гидроксихлорохин 200–600 мг/сут перорально 18 месяцев и более	Оптимальная продолжительность терапии не известна

* Сочетание доксициклина с гидроксихлорохином по эффективности значительно превосходит монотерапию доксициклином.

** Получены сообщения о терапевтических схемах, включающих ампициллин 12 г/сут в/в или цефтриаксон 2 г/сут в/в в сочетании с гентамицином или нетилмицином. Дозы аналогичны дозам при лечении ИЭ, вызванного стрептококками и энтерококками.

*** Фторхинолоны второго поколения (левифлоксацин, моксифлоксацин) более эффективны, чем ципрофлоксацин, в отношении внутриклеточных возбудителей *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. и *Chlamydia* spp.



Таблица 5. Эмпирические схемы антибактериальной терапии при ИЭ острого течения (до идентификации патогена)

Антибиотик	Доза, способ и частота введения
ВНЕБОЛЬНИЧНЫЙ ИЭНК ИЛИ ПОЗДНИЙ ИЭПК (≥ 12 МЕСЯЦЕВ)	
<i>Стандартная схема</i>	
Ампициллин	12 г/сут в/в в четыре – шесть введений
Оксациллин	12 г/сут в/в в четыре – шесть введений
Цефазолин плюс Гентамицин	8–10 г/сут в три-четыре введения
Гентамицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение
<i>При непереносимости бета-лактамов</i>	
Ванкомицин плюс Гентамицин	30–60 мг/кг/сут (но не более 2 г/сут) в/в в два-три введения
Гентамицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение
РАННИЙ ИЭПК (< 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ) ИЛИ НОЗОКОМИАЛЬНЫЙ И НЕНОЗОКОМИАЛЬНЫЙ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ИЭ	
Ванкомицин плюс Гентамицин плюс Рифампицин	30 мг/кг/сут (но не более 2 г/сут) в/в в два введения
Гентамицин плюс Рифампицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м в одно введение
Рифампицин	900–1200 мг в/в или внутрь в два-три введения

Таблица 6. Рекомендации по профилактике ИЭ при проведении стоматологических процедур высокого риска у больных группы высокого риска

Терапия*	Антибиотик	Доза, способ введения	
		взрослые	дети
Стандартная	Амоксициллин или ампициллин**	2 г перорально или в/в	50 мг/кг перорально или в/в
При аллергии к пенициллину или ампициллину	Клиндамицин	600 мг перорально или в/в	20 мг/кг перорально или в/в

* Однократно за 30-60 минут до процедуры.

** Альтернатива – цефалексин 2 г для взрослых или 50 мг/кг для детей перорально, цефазолин или цефтриаксон 1 г для взрослых или 50 мг/кг для детей в/в.

Хирургическое лечение

При неэффективности медикаментозной терапии показано хирургическое лечение. Основными показаниями к нему являются:

- некорректируемая прогрессирующая застойная недостаточность кровообращения;

- не контролируемый антибиотиками инфекционный процесс;
- грибковый эндокардит;
- абсцессы миокарда, аневризмы синуса или аорты;
- наличие крупных вегетаций;
- повторные эпизоды тромбоэмболии.

Активный ИЭ не является противопоказанием к оперативному лечению.

Профилактика

Согласно рекомендациям экспертов ESC, профилактика ИЭ показана только пациентам с высоким риском неблагоприятного исхода (данное положение оспаривается рядом специалистов), которым проводятся стоматологические процедуры с максимально высоким риском развития бактериемии (манипуляции на деснах или периапикальной области зубов, перфорация слизистой оболочки полости рта).

К группе высокого риска относятся:

- 1) больные с любым клапанным протезом, включая транскатетерную имплантацию клапана, или пациенты, у которых любой протезный материал был применен для пластики клапана сердца;
- 2) пациенты с ИЭ в анамнезе;
- 3) больные с врожденным пороком сердца (ВПС):
 - а) любой тип цианотичного (синего) ВПС;
 - б) любой тип ВПС, который восстановлен протезным материалом, выполнен хирургическим путем или с помощью чрескожной технологии, – до шести месяцев после операции или пожизненно, если имеется остаточный шунт или клапанная регургитация.

Рекомендации по профилактическим мероприятиям представлены в табл. 6. Антибиотикопрофилактика не рекомендуется:

- при других клапанных или ВПС;
- при выполнении манипуляций на других органах и тканях в отсутствие локальной инфекции. ☺

Antibacterial Therapy and Prevention of Infectious Endocarditis in Contemporary Conditions

B.S. Belov, DM, G.M. Tarasova, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Boris Sergeevich Belov, belovbor@yandex.ru

The problem of infectious endocarditis (IE) remains important because of high mortality rates and the development of severe complications. Timely information of doctors about modern methods of IE treatment is of great practical importance. The article presents the basic principles of antibiotic therapy and prevention of IE, taking into account the latest recommendations of experts of the European Society of Cardiology.

Key words: infectious endocarditis, antibacterial therapy, antibiotic resistance