

В.В. Тыренко¹, Г.Г. Хубулава¹, В.П. Тюрин²,
А.В. Кольцов¹, А.А. Фисун¹

Опыт применения даптомицина у больных с развившимся инфекционным эндокардитом онкогематологического и кардиохирургического профиля

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

Резюме. Проведено исследование эффективности применения антибактериальной терапии даптомицином в лечении грамположительной инфекции у 44 больных инфекционным эндокардитом. Первичный инфекционный эндокардит развился у 15 больных, в том числе у 3 больных, наблюдавшихся по поводу онкогематологических заболеваний (острый лейкоз, миелодиспластический синдром). У 29 больных был диагностирован вторичный эндокардит, среди вторичных форм заболевания преобладал эндокардит после кардиохирургического вмешательства. У 32 пациентов при проведении бактериологического исследования был выявлен возбудитель. Среди выявленных возбудителей имели место: у 7 пациентов – метициллин-чувствительный *S. aureus*, у 5 – метициллин-резистентный *S. aureus*, у 3 – метициллин-резистентный *S. Epidermidis*, у 9 – *Enterococcus faecalis*, у 8 – *Streptococcus bovis*. Всем пациентам назначалась антибактериальная терапия даптомицином как в варианте монотерапии, так и в комбинации с бета-лактамами, также выполнялось хирургическое лечение. Средняя доза даптомицина составила $6,9 \pm 0,8$ мг/кг/день, средняя длительность лечения $26,2 \pm 9,4$ суток. У 20 (45,4%) пациентов было выполнено повторное хирургическое лечение с положительным результатом, летальных исходов среди оперированных больных не было. Из 44 больных, получавших лечение даптомицином, умерло 5 (по причине невозможности оказания хирургического лечения), в одном случае развился ранний рецидив инфекционного эндокардита, в остальных случаях отмечалась положительная динамика на фоне лечения, разрешение инфекционных осложнений. Случаев резистентности инфекционного агента к даптомицину не зарегистрировано. Таким образом, использование даптомицина при лечении грамположительных инфекций у больных кардиохирургического и онкогематологического профиля оправдано и показывает хорошие результаты по переносимости и эффективности как в варианте монотерапии, так и в комбинации с другими антибиотиками.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, даптомицин, антибактериальная терапия, грамположительные инфекции, онкогематология, кардиохирургия, сердечная недостаточность.

Введение. Развитие инфекционных осложнений в таких областях, как кардиохирургия и онкогематология представляют собой значительную проблему. Пациенты таких отделений имеют высокий риск развития инфекций, обусловленных грамположительными патогенами, особенно при выполнении различных инвазивных вмешательств, связанных с имплантацией инородных тел (порты, венозные катетры, клапаны сердца, сосудистые протезы, эндокардиальные системы для электрокардиостимуляции) [2, 4, 10, 13]. Несмотря на проводимую антибактериальную терапию регистрируются случаи развития инфекционного эндокардита (ИЭ) – жизнеугрожающего заболевания, сопровождающегося даже в современных условиях существенным риском неблагоприятного исхода, который в отсутствие лечения наступает практически неизбежно.

Заболеваемость ИЭ регистрируется во всех странах мира и в Российской Федерации составляет более 10000 человек в год, из которых около 2500 нуждаются в хирургическом вмешательстве. Мужчины заболевают в 1,5–3 раза чаще, чем женщины. Чаще

заболевают лица трудоспособного возраста (20–50 лет), 25% всех случаев фиксируется в возрастной группе от 60 лет и старше. Частота первичного ИЭ составляет 41,1–69,7% [7].

Протезный эндокардит (ПЭ) составляет 10–20% от всех случаев заболевания ИЭ. Риск заболевания значительно выше в первые шесть месяцев после имплантации протеза, но обнаружение госпитальной флоры в крови и на удаленных протезах в течение года, переместили сроки раннего ПЭ до 12 месяцев [7]. Причиной раннего протезного эндокардита становится инфицирование во время операции или в раннем послеоперационном периоде через катетеры (в основном центральные) инфекционными агентами. В онкогематологии развитие данного осложнения обусловлено кардиотоксичностью некоторых схем лечения, а также глубоким снижением иммунитета и адаптации организма к воздействию патогенной микрофлоры.

Важнейшей проблемой терапии ИЭ является растущая полирезистентность возбудителей к наиболее часто применяемым антибиотикам. В большинстве

случаев причиной инфекционного эндокардита у взрослых являются: *Streptococcus viridans*, *S. aureus*, *Streptococcus bovis*, *Enterococci* и редко встречающиеся бактерии из группы HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* и *Kingella*) (3%) [4].

Появление полирезистентных штаммов стафилококка, энтерококка, пневмококка и других микроорганизмов привело к снижению эффективности наиболее часто применяемых режимов антибактериальной терапии ИЭ, в том числе к ванкомицину. Последний имеет ряд особенностей, которые ограничивают клиническую эффективность (медленное развитие бактерицидного эффекта, недостаточное проникновение в ткани, низкая активность в биопленках и выраженная нефротоксичность). Проведенные клинические испытания и внедрение в клиническую практику даптомицина позволило снизить летальность и улучшить прогноз [1, 4, 9].

Даптомицин является циклическим липопептидом природного происхождения, активным только в отношении грамположительных бактерий. В присутствии ионов кальция он связывается с клеточной мембраной (как в фазе роста бактериальной клетки, так и в состоянии покоя), вызывает ее деполяризацию, что приводит к стремительному ингибированию синтеза белка, дезоксирибонуклеиновой кислоты и рибонуклеиновой кислоты и гибели клетки с незначительным лизисом. *In vitro* даптомицин быстро проявляет бактерицидную активность (зависимую от концентрации) в отношении чувствительных грамположительных микроорганизмов. *In vivo* при однократном применении (в дозе эквивалентной 4 и 6 мг/кг 1 раз в сутки у человека) соотношение AUC/МИК (площадь под кривой «концентрация-время»/минимальная ингибирующая концентрация) и *C*_{max}/МИК (максимальная концентрация в крови/минимальная ингибирующая концентрация) коррелировали с эффективностью и прогнозируемым бактерицидным действием [1].

В группу высокочувствительных микроорганизмов, для которых МИК (согласно Европейскому комитету по определению чувствительности к антибиотикам – EUCAST) даптомицина составляет ≤1 мг/л входят: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, коагулазо-негативные стафилококки, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*, *Streptococcus pyogenes*, стрептококки группы G, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.* В группу резистентных микроорганизмов, для которых МИК (согласно EUCAST) даптомицина составляет >1 мг/л входят природно-устойчивые грамотрицательные микроорганизмы. Даптомицин эффективен у больных с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей (раневые инфекции, подкожные абсцессы), с бактериемией, вызванной *Staphylococcus aureus*, в том числе метициллинорезистентными штаммами (инфекционные эндокардиты, включая ранние послеоперационные эндокардиты). Фармакологическое взаимодействие с другими лекарственными средства-

ми ограничено, так как препарат имеет минимальный метаболизм *in vivo* и не ингибирует цитохром P450. Даптомицин имеет концентрационно-зависимую фармакокинетику (эффективность пропорциональна значению пиковой концентрации), период полувыведения составляет 8 ч., длительность постантибиотического эффекта около 7 ч., что позволяет вводить препарат 1 раз в сутки. Линейная фармакокинетика даптомицина предотвращает его кумуляцию, что определяет хороший профиль безопасности и минимизацию риска побочного действия [1, 12].

Цель исследования. Определение эффективности и безопасности применения даптомицина при лечении ИЭ, вызванного грамположительной микрофлорой у больных онкогематологического профиля с нейтропениями и у больных кардиологического профиля после кардиохирургических вмешательств.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базах Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Городской Покровской больницы (Санкт-Петербург), Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова (Москва) с 2012 по 2018 г. Всего в исследование было включено 44 больных, из которых 33 мужчины и 11 женщин. Возраст больных от 30 до 80 лет, средний возраст составил 57,6±15,3 лет, больных старше 60 лет – 20.

Результаты и их обсуждение. Первичный ИЭ развился у 15 больных, в том числе у 3 больных, наблюдавшихся по поводу онкогематологических заболеваний (острый лейкоз, миелодиспластический синдром). У 29 больных был диагностирован вторичный эндокардит. Среди вторичных форм эндокардита нарастает частота ИЭ, ассоциированного с оказанием медицинской помощи. В нашем исследовании доминировал эндокардит после кардиохирургических вмешательств – 15 больных, из которых 11 – после протезирования клапана, 4 – после установки электрокардиостимулятора/кардиовертера дефибриллятора. В современной литературе представлены данные, что частота развития ИЭ, ассоциированного с медицинскими вмешательствами растет во всем мире и достигает 34,2–53% [2, 5, 6, 11, 13]. Среди вторичных форм регистрировался ИЭ на фоне пролапса митрального клапана, ревматических заболеваний, врожденных пороков сердца.

Входными воротами инфекции были нозокомиальные причины, в том числе инфицирование центрального венозного катетера, также ИЭ развивался на фоне мочевой инфекции, стоматологических вмешательств, инфекций кожи [9].

Наличие инфекции констатировали на основании клинической картины, лабораторных и микробиологических исследований. У 32 пациентов при проведении бактериологического исследования был выявлен возбудитель. По данным Дехнич А.В. [1], Nadrah K. [9], Роров А.Ф. [10], частота выявления возбудителя составляет 79–90%. Так, среди выявленных возбудите-

лей имели место: у 7 пациентов – метициллин-чувствительный *S. aureus*, у 5 – метициллин-резистентный *S. aureus*, у 3 – метициллин-резистентный *S. Epidermidis*, у 9 – *Enterococcus faecalis*, у 8 – *Streptococcus bovis*. Выявление *Enterococcus faecalis* обусловлено преобладанием мужчин пожилого возраста.

Основными клиническим проявлением заболевания была лихорадка более 38°C. Проявления декомпенсации сердечной недостаточности с падением фракции выброса левого желудочка регистрировались в 90% случаев, также регистрировались нарушения ритма и проводимости у 17 (38,6%) больных, вторичная нефропатия – у 12 (27,3%) больных, поражение кожи и слизистых – у 3 (6,81%). Преобладало моноклапанное поражение с преимущественным поражением аортального клапана – 16 (36,4%) пациентов, реже митрального – 13 (29,6%) пациентов. Поражение трехстворчатого клапана регистрировалось у 5 пациентов, что обусловлено инфицированием электрокардиостимулятора. У 6 больных отмечалось поражение обоих клапанов. У больных кардиохирургического профиля среднее время от операции до развития ИЭ составило 9±3,2 месяца.

Тромбоэмболические осложнения регистрировались более чем в половине случаев. Так, у 8 пациентов регистрировалась тромбоэмболия головного мозга, у 7 – тромбоэмболия легких, в 10 случаях – тромбоэмболия селезенки. Вегетации на клапанах при выполнении трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) были выявлены у 40 (90,9%) пациентов, абсцессы фиброзного кольца/створок клапанов – 9 (20,4%) пациентов, перфорация створок – 4 (9,1%) пациента. Однако приоритет отдавался ЧПЭхоКГ, так как данное исследование обладает значительными преимуществами. Во-первых, ультразвуковой датчик прилежит к задней поверхности левого предсердия, их разделяет лишь стенка пищевода и перикард, не ослабляющие ультразвуковой сигнал. Отсутствие акустических препятствий позволяет оптимально визуализировать все структуры сердца, в особенности предсердия, луковицу аорты, атриовентрикулярные и аортальный клапаны, межпредсердную и межжелудочковую перегородки. Во-вторых, для проведения ЧПЭхоКГ используют датчики с более высокой частотой (5–7 МГц), что позволяет оценивать морфологические структуры размерами до 1–2 мм. В-третьих, разработаны мультиплановые трансэзофагеальные датчики, позволяющие изменять плоскость сканирования без изменения его положения, обеспечивать качественное изображение интересующих структур сердца, небольших абсцессов [7, 14].

Дополнительно (по показаниям) выполнялось магнитно-резонансная томография сердца для более точной оценки поражения клапанного аппарата сердца и сердечной мышцы. Также рекомендуется выполнять позитронно-эмиссионную томографию и однофотонную компьютерную томографию [7].

Акцент в лабораторной диагностике был направлен на оценку динамики маркеров воспалительного про-

цесса, таких как, С-реактивный протеин, фибриноген, скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Также всем пациентам выполнялась прокальцитониновая проба, однако ее уровень в нашем исследовании не обладал высокой диагностической значимостью. Некоторым больным выполнялся анализ крови на пресепсин, который является неспецифическим маркером острой воспалительной реакции и обладает большей чувствительностью в диагностике сепсиса и ИЭ. Среднее значение у 14 пациентов составило 784,1±452,6 пг/мл (норма 373 пг/мл).

Учитывая возможные побочные эффекты, регулярно оценивалась функция печени (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий билирубин), почек (креатинин с подсчетом скорости клубочковой фильтрации). В биохимическом анализе крови определялась выраженная диспротеинемия, обусловленная снижением альбуминов и увеличением содержания γ -глобулинов. В ряде исследований регистрировались побочные эффекты препарата в виде развития миопатий, что обуславливало повышение уровня креатинфосфокиназы. В нашем исследовании уровень данного фермента не превышал 3 верхних пороговых величины и не послужил поводом для отмены антибиотика.

В общеклинических анализах крови отмечалась характерная триада симптомов: анемия, лейкоцитоз и увеличение СОЭ. Однако у больных онкогематологического профиля оценка данных параметров была затруднена по причине основного заболевания.

С целью лабораторной оценки тяжести сердечной недостаточности всем больным выполнялся анализ крови на Nt pro-BNP (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида). У всех больных значение Nt pro-BNP выходило за рамки максимального референтного значения лабораторного набора и составляло на момент постановки диагноза ≥ 9000 пг/мл, что свидетельствовало о наличии выраженной сердечной недостаточности. В динамике отмечалось постепенное снижение данного показателя, при выписке пациентов среднее значение Nt pro-BNP составляло 4657±2344 пг/мл (норма 0–150 пг/мл).

После верификации диагноза всем пациентам назначалась антибактериальная терапия. В качестве антибиотика первого ряда даптомицин был назначен 19 (43,2%) пациентам. Во всех остальных случаях даптомицин назначался во вторую и третью очередь, что обусловлено безуспешностью применения других антибактериальных схем. У 14 больных, в том числе больных онкогематологического профиля, проводилась комбинированная антибактериальная терапия даптомицин + бета-лактамы. Средняя доза препарата составила 6,9±0,8 мг/кг/день, средняя длительность лечения 26,2±9,4 суток (рекомендуемая доза даптомицина для взрослых – 6 мг/кг 1 раз в сутки в течение 2–6 недель). Нормализация температуры тела отмечалась на 3–4 сутки. В большинстве случаев побочных эффектов со стороны почек, а также клинически значимых миопатий зарегистрировано не было. У 20

(45,4%) пациентов было выполнено повторное хирургическое лечение с положительным результатом, летальных исходов среди оперированных больных не было. Часть больных не была оперирована из-за тяжести состояния, из которых 5 умерли.

Из 44 больных, получавших лечение даптомицином, умерло 5, в 1 случае развился ранний рецидив ИЭ, в остальных случаях отмечалась положительная динамика на фоне лечения, разрешение инфекционных осложнений. По данным Guleri A. [6], Rabkin D.G. [11], Sohail M.R. [13], у 80–90% больных, получавших лечение даптомицином, терапия была успешной. Случаев резистентности инфекционного агента к даптомицину зарегистрировано не было.

Заключение. Использование даптомицина при лечении грамположительных инфекций у больных кардиохирургического и онкогематологического профиля оправдано и показывает хорошие результаты по переносимости и эффективности как в варианте монотерапии, так и в комбинации с другими антибиотиками.

В случае ИЭ и невозможности выявления инфекционного возбудителя использование даптомицина возможно, но после доказанной неэффективности использования других антибактериальных схем. Проведение антибактериальной терапии в рекомендованных дозировках и в рекомендованный промежуток времени не исключает повторного хирургического лечения в ранние сроки при наличии показаний.

Литература

1. Дехнич, А.В. Даптомицин: обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров / А.В. Дехнич, А.И. Данилов // Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия. – 2010. – № 12 (4). – С. 295–313.
2. Baddour, L.M. Clinical practice. Infections of cardiovascular implantable electronic devices / L.M. Baddour, Y.M. Cha, W.R. Wilson // N. Engl. J. Med. – 2012. – № 367. – P. 842–849.
3. Canton, R. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence? / R. Canton, R. Chaves, A. Johnson // J. Antimicrob. Chemother. – 2010. – № 65. – P. 1126–1136.
4. Fowler, V.G. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* / V.G. Fowler [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – № 355. – P. 653–665.
5. Gaca, J.G. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system / J.G. Gaca [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2011. – № 141. – P. 98–106.
6. Guleri, A. Effectiveness and safety of daptomycin in patients with infective endocarditis undergoing heart valve replacement: a subgroup analysis from real-world data / A. Guleri, R. Utili, P. Dohmen, K. Hamed // Ther. Adv. Infect. Dis. – 2017. – № 4 (2). – P. 41–47.
7. Habib, G. 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) / G. Habib [et al.] // Eur. Heart. J. – 2015. – № 364 (4). – P. 3075–3128.
8. Kang, D.H. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis / D.H. Kang [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – № 366. – P. 2466–2473.
9. Nadrah, K. Antibiotic combinations with daptomycin for treatment of *Staphylococcus aureus* infections / K. Nadrah, F. Strle // Chemotherapy Research and Practice. – 2011. – № 2011. – P. 10.
10. Popov, A.F. Daptomycin as a possible new treatment option for surgical management of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sternal wound infection after cardiac surgery / A.F. Popov, J.D. Schmitto, T. Tirilomis // J. Cardiothorac Surg. – 2010. – № 5 (1). – P. 57.
11. Rabkin, D.G. Long-term outcome for the surgical treatment of infective endocarditis with a focus on intravenous drug users / D.G. Rabkin [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2012. – № 93. – P. 51–57.
12. Safdar, N. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin / N. Safdar, D. Andes, W.A. Craig // Antimicrob Agents Chemother. – 2004. – № 48. – P. 63–68.
13. Sohail, M.R. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverterdefibrillator infection / M.R. Sohail [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2008. – № 83. – P. 46–53.
14. Thuny, F. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study / F. Thuny [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – № 28. – P. 1155–1161.

V.V. Tyrenko, G.G. Khubulava, V.P. Turin, A.V. Koltsov, A.Ya. Fisun

Experience with the use of daptomycin in patients with infective endocarditis oncohematological and cardiosurgical profile

Abstract. The study of the effectiveness of antibacterial therapy with daptomycin in the treatment of gram-positive infection in 44 patients with infectious endocarditis was conducted. Primary infectious endocarditis developed in 15 patients, including 3 patients who were observed for oncohematological diseases (acute leukemia, myelodysplastic syndrome). In 29 patients secondary endocarditis was diagnosed, among the secondary forms of the disease endocarditis prevailed after cardiac surgery. In 32 patients, the bacteriological study revealed the pathogen. Among the identified pathogens included: 7 patients – methicillin-sensitive *S. aureus*, 5 – methicillin-resistant *S. aureus*, 3 – methicillin-resistant *S. Epidermidis* in 9 – *Enterococcus faecalis*, 8 – *Streptococcus bovis*. All patients were prescribed antibacterial therapy with daptomycin, in monotherapy and in combination with beta-lactams, and surgical treatment was also performed. The average dose of daptomycin was $6,9 \pm 0,8$ mg/kg/day, the average duration of treatment $26,2 \pm 9,4$ days. In 20 (45,4%) patients, repeated surgical treatment with a positive result were performed, there were no fatal outcomes among the operated patients. Of the 44 patients treated with daptomycin, 5 died (due to the inability to provide surgical treatment), in 1 case an early relapse of infectious endocarditis developed, in other cases there was a positive dynamics on the background of treatment, the resolution of infectious complications. No cases of resistance of the infectious agent to daptomycin have been reported. Thus, the use of daptomycin in the treatment of gram-positive infections in patients with cardiosurgical and oncohematological profile is justified and shows good results in tolerability and effectiveness both in monotherapy and in combination with other antibiotics.

Key words: infectious endocarditis, daptomycin, antibacterial therapy, gram-positive infections, oncohematology, cardiac surgery, heart failure.

Контактный телефон: 8-921-363-93-86; e-mail: vmeda-nio@mil.ru