

РОЛЬ И МЕСТО ДАПТОМИЦИНА В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

В. П. Тюрин, И. Е. Сердюк, И. П. Кушенко, Н. Н. Лашенкова, И. А. Гайдукова

Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова

Преодоление полирезистентности возбудителей инфекционного эндокардита (ИЭ) возможно только путем использования новых антибиотиков, в частности даптомицина, который успешно применили у 4 больных. Представлены клинические наблюдения эндокардита, вызванного Enterococcus faecalis, резистентного к пенициллину, гентамицину, стрептомицину, а также ИЭ с отрицательной гемокультурой и безуспешной предшествующей антибактериальной терапией. Приводятся данные литературы о применении даптомицина при ИЭ, вызванном оксациллинрезистентным S. aureus, ИЭ протезированного клапана, у беременных, у больных ИЭ, находящихся на гемодиализе

К л ю ч е в ы е с л о в а: инфекционный эндокардит, даптомицин 8 мг/кг, резистентность

DAPTOMYCIN IN THE TREATMENT OF INFECTIOUS ENDOCARDITIS

V.P. Tyurin, I.E. Serdyuk, I.P. Kushenko, N.N. Lashenkova, I.A. Gaidukova

Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова

Overcoming polyresistance of pathogens of infectious endocarditis (IE) is only possible through the use of new antibiotics, such as daptomycin, that was successfully used in 4 patients. The clinical features of endocarditis caused by Enterococcus faecalis resistant to penicillin, gentamicin, and streptomycin are described. Cases of IE with negative blood cultures and a failure of previous antibacterial therapy are considered. The literature data on the use of daptomycin in IE caused by oxacillin-resistant S. aureus are presented along with the information on valve prosthetics, peculiarities of IE in pregnant women and patients on hemodialysis.

Key words: infectious endocarditis, daptomycin 8 mg/kg, resistance

Важнейшей проблемой терапии инфекционного эндокардита (ИЭ) является растущая полирезистентность возбудителей к наиболее часто применяемым антибиотикам. Одной из причин сокращения перечня лиц и вмешательств, при которых обязательно проведение антибактериальной профилактики ИЭ, стала растущая резистентность к антибиотикам.

Частота нозокомиальных инфекций в США, вызванных оксациллинрезистентным *S. aureus* (ORSA), возросла с 22% в 1995 г. до 57% в 2001 г. [1]. В странах Европы существует значительная разница в частоте выделения ORSA — от 0,5% в Исландии до 44% в Греции с 1999 по 2002 г. [2]. Длительность колонизации ORSA в течение 1-го года после диагностики носительства сохранялась у 48,8%, а через 4 года — у 21,2% больных [3]. Частота выделения ванкомицинрезистентного *Enterococcus* spp. (VRE) в 50 медицинских центрах США составила 28% [4]. В Европе частота идентификации VRE возросла с 4,5% в 2002 г. до 10,2% в 2007 г. [5]. Среди 26 штаммов энтерококка, выделенных нами от больных бактериемией и эндокардитом в 2010 г., резистентность *Enterococcus faecalis* к гентамицину установлена у 72,2% из них, а *Enterococcus faecium* — у 87,5%, к пенициллину — у 17,6 и 100% соответственно. Появление полирезистентных штаммов стафилококка, энтерококка, пневмококка и других микроорганизмов привело к снижению эффективности наиболее часто применяемых режимов антибактериальной терапии ИЭ. Единственный выход в создавшейся ситуации — применение новых антибактериальных препаратов.

Последние годы ознаменовались появлением нового антибиотика из группы циклических липопептидов — даптомицина. По спектру активности он схож с ванкомицином и линезолидом, эффективен против наиболее проблемных кокковых возбудителей — золотистого стафилококка, энтерококка, пневмококка. Однако даптомицину свойственно более быстрое концентрационно-зависимое бактерицидное действие (через 1—4 ч). Минимальная подавляющая концентрация даптомицина

для 90% исследованных штаммов золотистого стафилококка (МПК₉₀), коагулазонегативного стафилококка и ванкомицинчувствительного энтерококка (0,5, 0,25—1,0 и 1,0 мг/мл соответственно) в 2—4 раза меньше, чем для ванкомицина (1—2,0, 2,0 и 4,0 мг/мл соответственно). Период полувыведения препарата 8—9 ч, поэтому он может применяться внутривенно 1 раз в сутки.

Даптомицин, вводимый в дозе 6 мг/кг в сутки внутривенно (в/в), доказал свою эффективность в терапии полирезистентных штаммов грамположительных возбудителей, в первую очередь ORSA. V. Fowler и соавт. [6] сообщили об успешном применении даптомицина при лечении 120 пациентов с бактериемией и правосторонним эндокардитом, вызванным *S. aureus*. В последующем была доказана его эффективность и при левостороннем эндокардите.

D. Levine и K. Lamp [7] сообщили о достижении клинического успеха у 71,4% больных энтерококковым эндокардитом (из них у 64% левосторонний ИЭ) при применении даптомицина в стандартной дозе 6 мг/кг в/в однократно в сутки. Исследования чувствительности даптомицина показали, что он активен в отношении 98% штаммов энтерококка независимо от их резистентности к другим антибиотикам. Даптомицин был активен *in vitro* против энтерококков, резистентных к ампициллину, аминогликозидам и продуцирующих пенициллиназу. Отсутствие перекрестной резистентности отражает тот факт, что даптомицин имеет механизм действия, отличающийся от такового других антибиотиков, в том числе гликопептидов. Он воздействует на цитоплазматическую мембрану, а также подавляет синтез липотейхоевой кислоты, пептогликанов, ДНК и РНК, в результате чего клетка погибает.

Мы с успехом применили даптомицин у четырех больных ИЭ. У одного больного выделен полирезистентный энтерококк, у двух других была отрицательная гемокультура. Приводим следующее клиническое наблюдение.

Больной Б., 77 лет, поступил 30.04.10 в неврологическое отделение переводом из городской клини-

ческой больницы (ГКБ) с диагнозом геморрагического инсульта в правой височной области с левосторонним гемипарезом.

Из анамнеза известно, что в декабре 2009 г. выполнена троакарная эпицистостомия по поводу острой задержки мочи вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В январе 2010 г. проведена трансуретральная резекция аденомы простаты, восстановлен естественный пассаж мочи, удалена эпицистостома. При гистологическом исследовании наблюдалась смешанная гипоплазия предстательной железы, картина хронического простатита с фокусами гнойного воспаления. В марте начались ознобы с повышением температуры тела до фебрильных цифр, дизурические явления. Госпитализирован в урологическое отделение ГКБ, где вновь развилась острая задержка мочи, повторно выполнена троакарная эпицистостомия. Ухудшение самочувствия с 22.04, когда появилась нечеткость речи и слабость в левых конечностях. При КТ головного мозга выявлен гиперденсивный очаг в правой височной доле размером до 2 см. Переведен в Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова (НМХЦ).

При поступлении состояние средней тяжести. В сознании, частично дезориентирован в месте, времени и собственной личности. Сглажена левая носогубная складка, девиация языка влево, дизартрия, левосторонний пирамидный синдром. Пульс 96 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Тоны сердца приглушены, систолический шум над аортой, протодиастолический шум по левому краю грудины, на верхушке. АД 120/60 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Печень выступала на 3—4 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпировалась. Пастозность голеней. Температура тела колебалась от 37,8 до 39,5°C.

Анализ крови от 02.05: Нб 83 г/л, эр. $3,6 \cdot 10^{12}/л$, л. $14,9 \cdot 10^9/л$, тр. $309 \cdot 10^9/л$, п. 3%, с. 72%, э. 2%, лимф. 15%, мон. 8%; СОЭ 70 мм в час, в последующем максимум до 80 мм (по Вестегрену); АСТ 28 ЕД/л, АЛТ 33 ЕД/л, билирубин 10 ммоль/л, креатинин 87 мкмоль/л, глюкоза 6,0 ммоль/л. Простатический специфический антиген 1,1 нг/мл. Анализ мочи от 02.05: белок 1,1 г/л, л. 30—40 в поле зрения (п/з), эр. 8—10 п/з.

МРТ (05.05) головного мозга с внутривенным контрастным усилением (рис. 1, а, б, см. вклейку): субкортикально в левой лобной области, в подкорковых областях справа, в правой височной области, в обеих затылочных долях множественные очаги с нечеткими контурами, объемное образование в области правого мостомозжечкового угла размером $4 \times 2,5 \times 3,5$ см (сфенопетроклавилярная менингиома, не требовавшая в то время хирургического лечения).

КТ (07.05) органов брюшной полости (рис. 2, см. вклейку): в верхнем полюсе селезенки гиподенсивный участок неправильной формы размером 5×4 см, в нижнем полюсе очаг размером до 2,1 см разных сроков давности, группа конкрементов желчного пузыря до 1,2 см в области шейки, гиперплазия предстательной железы.

ЭхоКГ (06.05): выраженный кальциноз створок аортального клапана, незначительный стеноз устья аорты и выраженная недостаточность аортального клапана (II—III степени), митральная регургитация II степени, трикуспидальная регургитация II степени, фракция выброса (ФВ) 56% (рис. 3, 4, см. вклейку). При повторных исследованиях отмечали «лохматость» контуров аортального клапана, неоднородность экзогенной структуры с включением кальция, не исключались вегетации.

Наличие множественных тромбоэмболических осложнений головного мозга и селезенки у больного с кальцинированным аортальным пороком с преобладанием недостаточности и фебрильной лихорадкой с ознобами позволяли предполагать вторичный ИЭ.

Назначены забор крови на стерильность, амоксицилин 4,8 г/сут в/в капельно. Прокальцитонин тест в норме — 0,75 нг/мл.

При посевах крови повторно выделен *Enterococcus faecalis*, чувствительный к ванкомицину и линезолиду и резистентный к гентамицину (МПК > 500 мкг/мл), стрептомицину (МПК > 1000 мкг/мл) и пенициллину (МПК > 8 мкг/мл). При посеве мочи получен рост энтерококка с аналогичной чувствительностью к антибиотикам. Входными воротами ИЭ в данном случае была мочевиная инфекция.

Таким образом, на основании проведенного обследования диагностирован вторичный подострый энтерококковый ИЭ на фоне кальцинированного аортального порока, недостаточность аортального клапана III степени, множественные тромбоэмболические инфаркты головного мозга, селезенки, гломерулонефрит, вторичная анемия средней степени тяжести, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III ФК.

С учетом множественных эмболических инфарктов головного мозга с формированием психоорганического и левостороннего пирамидного синдромов операция протезирования аортального клапана признана показанной, но непереносимой. В связи с множественной резистентностью выделенного возбудителя эндокардита назначен даптомицин в дозе 500 мг/сут (8 мг на 1 кг массы тела). Температура тела нормализовалась на 4-е сутки его применения. Однако 20.05 после смены эпицистостомического катетера температура тела повысилась до 37,4—37,8°C в течение нескольких дней. При посеве мочи получен рост *Klebsiella pneumoniae*, чувствительной к карбапенемам. Субфебрилитет был связан с мочевиной суперинфекцией. К лечению добавлен тиенам в дозе 0,5 г 4 раза в сутки в/в в течение 10 дней. Температура тела стойко нормализовалась на 3-й день и оставалась такой до выписки. Антибактериальную терапию даптомицином проводили 42 дня. За это время были ликвидированы симптомы сердечной недостаточности, уменьшились проявления левостороннего гемипареза, дизартрия. Пациент стал ходить по палате. Улучшились показатели крови и мочи. 22.05 больной был выписан домой.

Через 2 мес больной поступил на контрольное обследование. После выписки температура тела оставалась стойко нормальной. Анализ крови от 14.08: Нб 93 г/л, л. $9,1 \cdot 10^9/л$, СОЭ 20 мм. Анализ мочи: белок 0,033, л. 10—15 в п/з, эр. 0—2 в п/з. Посевы крови стерильны. Констатирована клинико-бактериологическая ремиссия. Улучшилась неврологическая симптоматика, парез не выявлялся. Пациент самостоятельно передвигался по квартире, палате, частично себя обслуживал. Сохранились интеллектуально-мнестические нарушения и дизартрия.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности выбора антибактериальной терапии при полирезистентном возбудителе. Нечувствительность выделенного этиологического фактора заболевания к аминогликозидам и пенициллину исключала применение традиционных режимов антибактериальной терапии энтерококкового эндокардита, основанных на синергизме действия пенициллина (ампициллина, амоксициллина) или ванкомицина с гентамицином или стрептомицином. Применение линезолида в данном случае было возможным, но в последние годы мы чаще стали наблюдать миелотоксическое угнетение костномозгового кроветворения с развитием лейко- и тромбоцитопении через 14—18 дней терапии. Это существенно осложняло лечение больных. Поэтому Американская ассоциация сердца (2005) рекомендовала линезолид только при ИЭ, вызванном *Enterococcus faecium*, который отличается высокой резистентностью к антибиотикам.

Полирезистентность энтерококка и вследствие этого отсутствие эффективного медикаментозного лечения ранее являлось показанием к хирургическому лечению ИЭ. Наш пациент имел показания к протезированию клапана (резистентный возбудитель, множественные эмболии), но само вмешательство было непереносимо из-за множественного эмболического поражения головного мозга. В настоящее время в подобных случаях имеется возможность проведения медикаментозной терапии даптомицином. Назначение даптомицина в дозе 8 мг на 1 кг массы тела в течение 42 дней в связи с осложненным течением заболевания позволило добиться клинико-бактериологической ремиссии. Мы применили дозу даптомицина, превышающую общепринятую стандартную (6 мг/кг).

Об успешном в/в применении даптомицина в дозе, которая больше стандартной, в среднем 8 мг на 1 кг массы тела (от 7 до 11 мг/кг), у 61 больного в течение длительного времени, в среднем 25 сут, сообщили D. Figureo и соавт. [8]. Бактериemia с эндокардитом или без него была у 32 больных. Среди возбудителей преобладали стафилококк (в 21 случае, из них в 19 оксациллинрезистентный) и энтерококк (18). Нужно отметить, что у 6,3% этих больных после 24—28 дней терапии констатировали увеличение содержания креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке, в 10 раз превышающее верхнюю границу нормы, в сочетании с миопатией. Частота повышения уровня КФК и миопатии коррелировала с дозой и продолжительностью применения антибиотика. V. Fowler и соавт. [6] сообщили о повышении уровня КФК у 6,7% больных из 120, причем у 2,5% высокий уровень КФК был причиной отмены даптомицина. Мы не наблюдали повышения уровня КФК у наших больных.

Следующее клиническое наблюдение также демонстрирует серьезные трудности как в диагностике, так и в лечении ИЭ.

Больной П., 78 лет, поступил 25.03.10 с диагнозом ангиогенного стрептококкового сепсиса. Из анамнеза известно, что более 10 лет диагностировали ИБС, стенокардию напряжения II ФК, гипертоническую болезнь. В июне 2009 г. в НМХЦ выполнены баллонная ангиопластика и стентирование огибающей коронарной артерии. На 2-е сутки появилась лихорадка 38—39°C, которая была быстро купирована цефтриаксоном. Прокальцитониновый тест в норме. Температура тела расценена как проявление ОРВИ. Следующая госпитализация через 3 мес в сентябре 2009 г., когда повысилась температура тела до 38—39°C, лечился в ГКБ с положительным эффектом. С ноября 2009 г. возобновилась лихорадка по вечерам и стала нарастать слабость. Проходил лечение в ГКБ по поводу очаговой пневмонии, однако лихорадка, со слов больного, сохранялась и после выписки в вечерние часы. Следующая госпитализация в урологическое отделение ГКБ в феврале 2010 г. с жалобами на затрудненное учащенное мочеиспускание, лихорадку.

Анализ крови от 10.02: Нв 100 г/л, эр. $3,4 \cdot 10^{12}/л$, тр. $259 \cdot 10^9/л$, л. $12,5 \cdot 10^9/л$, п. 6%, с. 80%, лимф. 10%, мон. 4%, СОЭ 38 мм/ч; креатинин 101 мкмоль/л, билирубин 18,9 ммоль/л. При посеве крови трижды получен рост стрептококка, чувствительного к карбапенемам, ванкомицину, цефотаксиму. Диагностирован стрептококковый сепсис. На фоне терапии тиенамом в дозе 2 г/сут, затем ванкомицином в дозе 2 г/сут температура тела нормализовалась. На следующий день после выписки 22.03 вновь стала регистрироваться субфебрильная температура. Обратился за медицинской помощью в НМХЦ.

При поступлении пульс 96 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Тоны сердца приглушены, грубый систолический шум над всеми точками выслушивания. АД 150/70 мм рт. ст. Печень вы-

ступала на 4—5 см из-под края реберной дуги. Отеки голеней.

Анализ крови от 25.03 Нв 93 г/л, тр. $387 \cdot 10^9/л$, л. $12,9 \cdot 10^9/л$, п. 4%, с. 74%, лимф. 9%, мон. 11%, э. 2%, СОЭ 60 мм/ч; креатинин 93 мкмоль/л, глюкоза 5 ммоль/л, билирубин 24 мкмоль/л, АЛТ 21 ЕД/л, АСТ 25 ЕД/л. Анализ мочи: белка нет, л. 1—3 в п/з, эр. 35—40 в п/з. Повторные посевы крови стерильны, ПКТ $\leq 0,5$ нг/мл.

При чреспищеводной ЭхоКГ от 26.03 (см. рис. 4): умеренный стеноз устья аорты, аортальная регургитация II—III степени, выраженный кальциноз створок аортального клапана без дополнительных образований на них, отсутствие образований на митральном и трикуспидальном клапанах, трикуспидальная регургитация III степени, ФВ 54%. Подтверждена недостаточность аортального клапана такой же выраженности, как в 2009 г. в период стентирования огибающей артерии.

Ультразвуковое исследование: селезенка не увеличена, ее размер $9,7 \times 5,2$ см, обычной эхогенности.

При поступлении в НМХЦ на первый план выступили проявления ХСН в виде одышки при незначительной физической нагрузке, гидроторакса, асцита, массивных периферических отеков. Развилась острая почечная недостаточность (креатинин 441 мкмоль/л, калий 6,4 м-экв/л) вследствие мочеислой нефропатии (мочевая кислота 699 ммоль/л). Диурез сократился до 500 мл/сут. На фоне усиления гидратационной терапии в сочетании с мочегонными острая почечная недостаточность (ОПН) была купирована, уровень креатинина и мочевой кислоты стал снижаться. По мере компенсации ХСН стала регистрироваться субфебрильная температура (с 12.04 — 37,3—37,5°C), постепенно достигшая 38,2°C. При повторном чреспищеводном ЧП ЭхоКГ-исследовании (08.04) выявили на кальцинированных створках аортального клапана подвижные мелкие плотные структуры разной степени организации, возможно, вегетации. Данные ЭхоКГ в сочетании с рецидивирующей лихорадкой позволили заподозрить ИЭ неустановленной этиологии. Выраженность ХСН, наличие ОПН явились противопоказанием к хирургическому лечению ИЭ. В связи с безуспешностью терапии амоксицином в дозе 3,6 г/сут, сульперазоном — 6 г/сут, ванкомицином — 1 г/сут в сочетании с рифампицином 30.04 начата терапия даптомицином в дозе 150 мг/сут с учетом клиренса креатинина (хроническая болезнь почек V стадии, без диализа, креатинин 307 мкмоль/л, клубочковая фильтрация менее 15 мл/мин) в сочетании с рифампицином. Температура стойко нормализовалась на 3-й день применения препарата и сохранялась в течение 6 нед до выписки. Достигнута компенсация кровообращения. Пациент 09.06 выписан на амбулаторное лечение с диагнозом вторичного ИЭ неуточненной этиологии, недостаточности аортального клапана II степени, умеренного атеросклеротического аортального стеноза, ХСН III ФК. Креатинин при выписке 157 мкмоль/л.

Представленное наблюдение демонстрирует трудности диагностики ИЭ при массивном обызвествлении аортального клапана. Антибактериальная терапия до назначения даптомицина не позволяла подавить лихорадку. Развившаяся ОПН потребовала корректировки дозы даптомицина с учетом клиренса креатинина. Терапия даптомицином позволила достичь клинической ремиссии.

Данные литературы о применении даптомицина у больных ИЭ, находящихся на продленном ежедневном гемодиализе, свидетельствуют о необходимости прерывистого его применения. O. Burkhardt и соавт. [9] сообщили о проведенном фармакокинетическом исследовании выведения даптомицина при остром ИЭ аортального клапана с отрицательной гемокультурой, осложнившимся ОПН. Исследование показало, что при

ежедневном продленном гемодиализе в течение 12 ч даптомицин следует вводить 1 раз в 48 ч за 8 ч до сеанса гемодиализа. Этот же режим дозирования даптомицина рекомендуют J. Keilstein и соавт. [10] при проведении продленного гемодиализа.

Наряду с терапией ИЭ естественного клапана появились сообщения о применении даптомицина при ИЭ протезированного клапана (ИЭПК). D. Enoch и соавт. [11] сообщили об успешном применении даптомицина в течение 6 нед при раннем энтерококковом ИЭПК, осложненном абсцессом аортального фиброзного кольца, у пожилого пациента, которому хирургическое лечение было противопоказано. S. Smith и соавт. [12] применили даптомицин в дозе 6 мг/кг у пациентки со стафилококковым (оксациллинчувствительный эпидермальный стафилококк, OSSE) ИЭПК легочной артерии после безуспешной 4-недельной терапии ванкомицином и гентамицином. На фоне терапии даптомицином больная была подготовлена к репротезированию инфицированного клапана, после чего была завершена 4-недельная терапия даптомицином. Через 6 мес после выписки данных о рецидиве ИЭ не было.

Далеко не всегда монотерапия даптомицином позволяет вылечить больного. A. Schutt и N. Bohm [13] применили даптомицин при энтерококковом (*Enterococcus faecium*) ИЭ в дозе 8 мг/кг и не подавили лихорадку в связи с множественной высокой устойчивостью (МПК к ванкомицину более 256 мг/мл, к даптомицину более 4 мг/мл). Добавление тигециклина к даптомицину позволило добиться излечения пациентки. В подобных случаях следует воспользоваться результатами исследований *in vitro*, показавшими наличие синергизма действия даптомицина с рифампицином или ампициллином против VRE, а также линезолидрезистентных штаммов [14].

Сведения об авторах:

Тюрин Владимир Петрович — д-р мед. наук, проф., главный терапевт; e-mail: vladtyurin@mail.ru
Сердюк Ирина Евгеньевна — врач-невропатолог неврологического отделения.
Кушенко Ирина Павловна — врач-кардиолог кардиологического отделения.
Лашенкова Наталья Николаевна — зав. бактериологической лабораторией.
Гайдукова Ирина Алексеевна — врач-бактериолог бактериологической лаборатории.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S. M. et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 309—317.
2. Tiemersma E. W., Bronzwaer S. L., Lytikainen O. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe, 1999—2002. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10: 1627—1634.
3. Robicsek A., Beaumont L. L., Peterson L. R. Duration of colonization methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 910—913.
4. Jones R. N., Fritsche T. R., Sader H. S. et al. Leader surveillance program results for 2006: an activity and spectrum analysis of linezolid using clinical isolates from the United States. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2007; 59: 309—317.
5. Sader H. S., Moet G. J., Jones R. N. Update on the *in vitro* activity of daptomycin tested against 17193 gram-positive bacteria isolated from European medical centers (2005—2007). *J. Chemother.* 2009; 21: 500—506.
6. Fowler V. G., Boucher H. W., Corey G. R. et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 653—665.
7. Levine D. P., Lamp K. C. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am. J. Med.* 2007; 120: 28—33.

В литературе появились сообщения об успешной терапии даптомицином ИЭ при беременности. J. Stroup и соавт. [15] применяли даптомицин в дозе 6 мг на 1 кг массы тела у беременной инъекционной наркоманки при ИЭ трехстворчатого клапана (оксациллинчувствительный *S. aureus*, OSSA) во II триместре (14-я неделя беременности) в течение 6 нед после безуспешной стартовой терапии ванкомицином. Никаких негативных последствий у матери и ребенка не выявлено.

Приведенные собственные результаты применения даптомицина и данные литературы свидетельствуют о его высокой эффективности и необходимости использования в повседневной практике для улучшения результатов лечения ИЭ. При появлении цефтриаксона в начале 90-х годов (лонгацеф, роцефин) мы также констатировали высокую эффективность препарата (по нашим данным, более 80%), которая уже к 2000 г. снизилась до 60% и продолжает уменьшаться. Необходимо воспользоваться преимуществом даптомицина в борьбе с инфекцией.

Заключение

Даптомицин является эффективным антибактериальным препаратом первой линии при резистентном (ORSA, VRE), а также чувствительном стафилококковом и энтерококковом ИЭ. Наш опыт свидетельствует о возможности успешного применения его и при ИЭ с неустановленным возбудителем.

Даптомицин должен применяться при ИЭ как естественного, так и протезированного клапана.

При почечной недостаточности необходима коррекция дозы вводимого препарата, а у лиц, находящихся на продленном ежедневном гемодиализе, возможна 1 инъекция препарата в дозе 6 мг на 1 кг массы тела через 48 ч.

8. Figueroa D. A., Mangini E., Amodio-Groton M. et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49: 177—180.
9. Burkhardt O., Joukhadar C., Traunmüller F. Elimination of daptomycin in a patient with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 61: 224—225.
10. Keilstein J. T., Eugberg C., Bode-Boerger S. M. et al. Dosing of daptomycin in intensive care unit patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis—a pharmacokinetic study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 1537—1541.
11. Enoch D. A., Phillimore N., Karas J. A. et al. Relapse of enterococcal prosthetic valve endocarditis with aortic root abscess following treatment with daptomycin in a patient not fit for surgery. *J. Med. Microbiol.* 2010; 59: 482—485.
12. Smith S., Rivera J., Antony S. Use of daptomycin in the treatment of prosthetic pulmonary valve endocarditis. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 8: 1.
13. Schutt A. C., Bohm N. M. Multidrug-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis treated with combination tigecycline and high-dose daptomycin. *Ann. Pharmacother.* 2009; 43: 2108—2112.
14. Rand K. H., Houck H. Daptomycin synergy with rifampicin and ampicillin against vancomycin-resistant *Enterococci*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 53: 530—532.
15. Stroup J. S., Wagner J., Badzinski T. Use of daptomycin in a pregnant patient with *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann. Pharmacother.* 2010; 44: 746—749.

Поступила 09.03.11

*К ст. В. П. Тюрина
и соавт.*

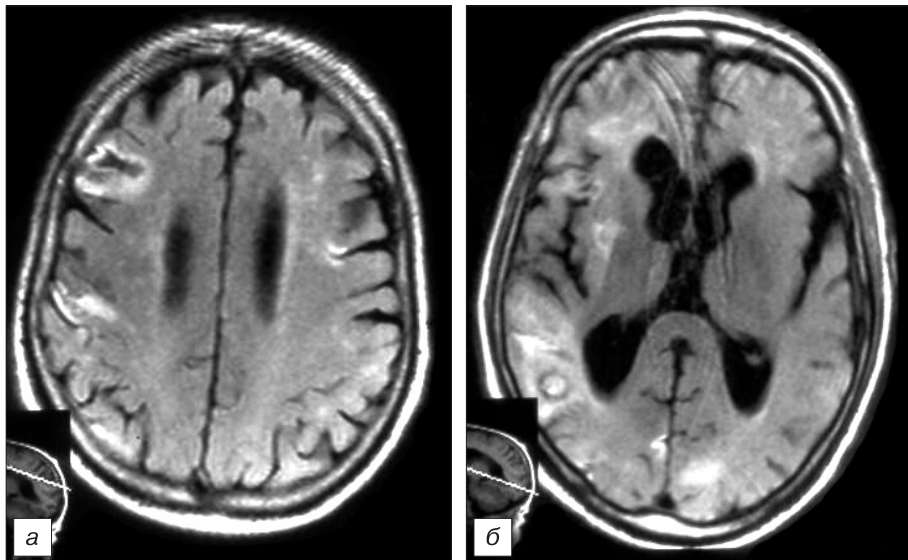


Рис. 1. МРТ с внутривенным контрастированием: субкортикально в обоих полушариях определяются множественные очаги до 3 см в диаметре, в правой височной доле постинсультная киста с нечеткими контурами размером 5,4 × 2,5 см.

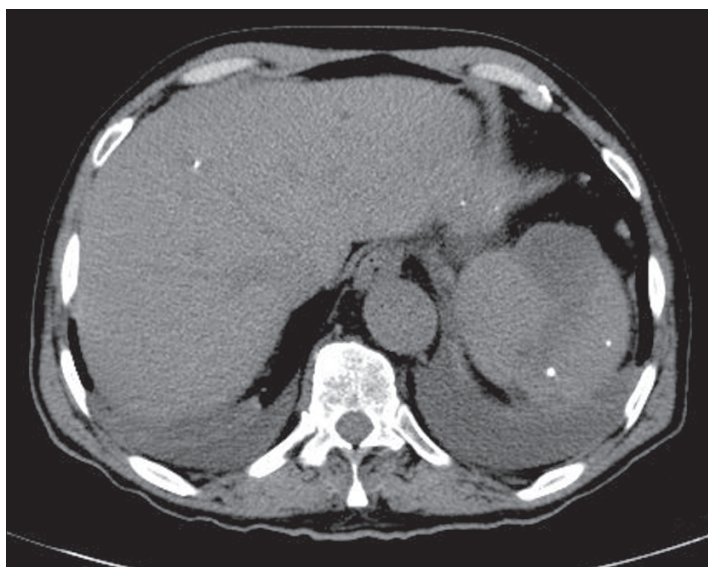


Рис. 2. КТ брюшной полости: инфаркт селезенки в верхнем полюсе размером 5 × 4 см.

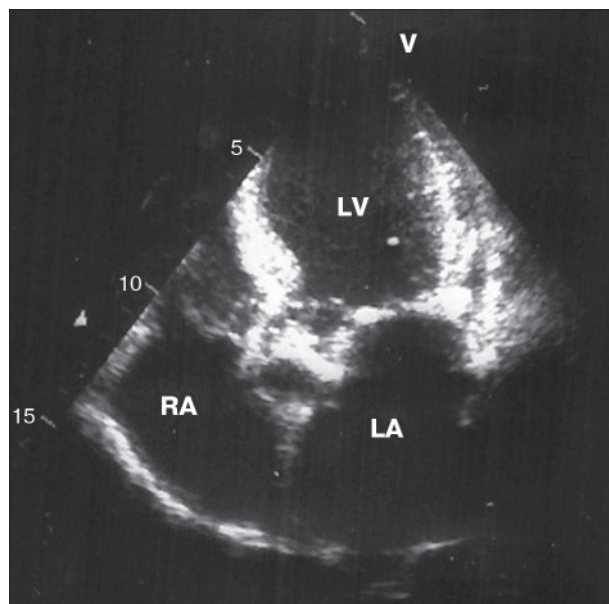


Рис. 3. Трансторакальная ЭхоКГ: выраженный кальциноз створок аортального клапана, незначительный стеноз устья аорты и выраженная недостаточность аортального клапана, LV — левый желудочек, LA — левое предсердие, RA — правое предсердие.

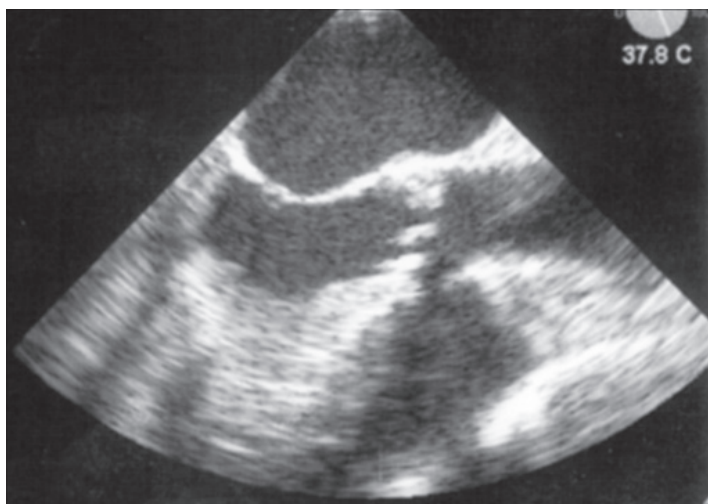


Рис. 4. Чреспищеводная ЭхоКГ: выраженный кальциноз створок аортального клапана, умеренный стеноз устья аорты, аортальная регургитация 2–3 степени.