

Белобородов В.Б.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИЕМИИ И СЕПСИСА ВЫЗВАННЫХ СТАФИЛОКОККАМИ

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 125993,
Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Введение. Стафилококковая бактериемия является ранним и опасным проявлением инфекции, указывает на наличие источника инфекции в кровяном русле или диссеминацию микробов из других очагов, является причиной высокой летальности. При этом подходы к лечению бактериемии/сепсиса, вызванных *S. aureus*, имеют удивительно низкую доказательность и требуют оптимизации антибактериальной терапии (АБТ), продолжительности лечения, критериев излечения.

Целью исследования было проведение систематического анализа современной литературы, посвященной проблеме антибактериальной терапии стафилококковой инфекции, в первую очередь сопровождающейся бактериемией и сепсисом. Задачи исследования: определение проблемных факторов, оказывающих негативное влияние на эффективность АБТ и тяжелых стафилококковых инфекций, сопровождающихся бактериемией, и перспектив применения новых антибиотиков. Для решения поставленных задач был проведен поиск в научных медицинских базах Medscape и Pubmed публикаций по рубрикам, включающим указанные проблемы.

Заключение. Бактериемия и сепсис, вызванные *S. aureus* (SAB), являются редкой и тяжелой инфекцией, которая встречается повсеместно, однако остается недостаточно изученной. Однократное выделение из крови *S. aureus* всегда должно рассматриваться как клинически значимое из-за высокой патогенности, высокой вероятности инфекции и осложнений, редкости контаминации образцов крови *S. aureus*. При выделении из крови стафилококков требуется немедленный и всесторонний поиск любого очага инвазии и глубоких метастатических очагов инфекции. Имеются строгие доказательства того, что удаление очага или дренирование локуса инфекции улучшают результаты лечения. Существенно меньше определенности относительно пациенток с неосложненными инфекциями, которые могут получить короткие курсы АБТ.

Оптимальный выбор антибиотиков, продолжительность и метод введения для лечения SAB обсуждается. Имеющиеся данные указывают на более высокую эффективность β-лактамов по сравнению с гликопептидами для лечения инфекций, вызванных чувствительными к метициллину SAB, появление GISA или гетеро-GISA снижает роль гликопептидов в лечении бактериемии, вызванной MRSA. Даптомицин показал высокую эффективность в лечении тяжелых стафилококковых инфекций, сопровождающихся бактериемией и сепсисом, особенно при применении дозы 6 мг/кг в сутки и выше. Имеется недостаточно данных для утверждения того, что цефалоспорины так же эффективны, как пенициллины, для лечения SAB, однако они, вероятно, более эффективны, чем ванкомицин для лечения чувствительных к метициллину SAB. Оптимальной продолжительностью лечения считается 10–14 дней внутривенного введения для большинства случаев неосложненной SAB, связанной с катетеризацией сосудов, при условии удаления катетера и низкого риска эндокардита.

Ключевые слова: *S. aureus*; бактериемия; сепсис; антибиотики; линезолид; даптомицин.

Beloborodov V.B.

NEW THERAPEUTIC APPROACH FOR TREATMENT FOR STAPHYLOCOCCAL BACTEREMIA AND SEPSIS

Russian Medical Academy of Postgraduate Education Studies, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, Russian Federation, 125993

Introduction. Staphylococcal bacteremia is an early and dangerous manifestation of infection, it indicates to the presence of the source of infection in the bloodstream or the dissemination of germs from other foci, is the cause of high mortality rate. In that the approaches to the treatment for bacteremia/sepsis caused by *S. aureus*, have surprisingly low conclusiveness and require the optimization of antibiotic therapy, duration of treatment, criteria for cure.

The aim of this study was to perform the systematic analysis of the current literature devoted to the problem of antibiotic treatment for staphylococcal infection, primarily followed by bacteremia and sepsis.

Objectives of the study: the detection of the problem factors having the negative impact on the effectiveness of the antibiotic treatment of severe staphylococcal infections followed by bacteremia, and prospects for the use of new antibiotics.

For the solution of the designated objectives in the scientific medical databases Medscape and Pubmed there was performed the search for the publications on subject headings, covering these problems

Conclusion. Bacteremia and sepsis caused by *S. aureus* is not uncommon and severe infection which occurs everywhere, but remains to be poorly understood. The single isolation of *S. aureus* from the blood always is to be considered as clinically significant due to the high pathogenicity, high probability of infection and complications, rarity of contamination of blood samples with *S. aureus*. In cases of the isolation of staphylococci from the blood there is required an immediate and thorough search for any focus of invasion and deep metastatic foci of infection. There are strong evidences that the removal of the origin or the drainage of the locus of infection improves the results of the treatment. There is substantially less certainty about the patients with uncomplicated infections that can receive short courses of АБТ.

*There is discussed the optimal choice of antibiotics, the duration and method of administration for the treatment of *S. aureus* bacteremia (SAB). Available data indicate to the more higher efficiency of β -lactams compared with glycopeptides for the treatment for infections caused by methicillin-sensitive SAB, the emergence of glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA) or hetero-GISA reduces the role of glycopeptides in the treatment of bacteremia caused by MRSA. Daptomycin showed the high efficacy in the treatment for severe staphylococcal infections accompanied by bacteremia and sepsis, especially when using in a dose of 6 mg/kg/ day and above. There is insufficient data for the assertion that cephalosporins are also effective as penicillins for treating SAB, but they are probably more effective than vancomycin for the treatment of methicillin-sensitive SAB. The optimal duration of treatment is considered to be 10-14 days of intravenous administration for most cases of uncomplicated SAB associated with vascular catheterization, upon condition of the removal of the catheter and low risk of endocarditis.*

Key words: *S. aureus; bacteremia; sepsis; antibiotics; linezolid; daptomycin.*

Введение

Бактериemia может быть ранним, единственным и наиболее опасным проявлением стафилококковых инфекций. Она может свидетельствовать о наличии источника инфекции непосредственно в кровяном русле (инфекционный эндокардит – ИЭ) или распространении возбудителей из очагов в коже и мягких тканях, костях и суставах, других органах (сепсис). *S. aureus* наиболее часто выделяется из крови (23%) и является причиной летальных исходов пациентов с ангиогенными инфекциями [1]. Летальность при бактериемии, вызванной *S. aureus* (SAB) в Великобритании, составила около 30% [2, 3]. При изучении 710 случаев бактериемии в многопрофильной больнице в Москве стафилококки оказались возбудителями инфекции у 391 (55%) пациента [4].

Несмотря на актуальность проблемы, подходы к лечению имеют удивительно низкую доказательность и в целом требуют совершенствования. Недостаточно данных для выбора оптимального антибактериального препарата, определения продолжительности лечения, критериев излеченности. Опубликованы рекомендации по лечению неосложненных SAB в Великобритании и США, в начале 2011 г. впервые вышли рекомендации по лечению инфекций, вызванных резистентными к метициллину *S. aureus* [5]. Существующая концепция лечения таких инфекций предполагает применение антибиотиков при неосложненных инфекциях – не менее 14 сут, а при наличии глубоких локусов инфекции – 4–6 нед. Эти данные основаны на результатах 16 рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований лечения SAB [6].

Выявление и санация очага инфекции

Фактором риска осложнений или смерти при SAB является продолжительная бактериemia (повторный высеv микроба в течение 3 сут и более после активной антибактериальной терапии – АБТ) [7].

Клинически значимая бактериemia/сепсис обычно предполагает выделение бактерий из одного или нескольких образцов периферической венозной крови у пациентов с наличием признаков генерализованной инфекции. В проспективном исследовании 1809 эпизодов SAB только в 27 (1,5%) случаях оказалась контаминацией. При выделении из

крови *S. aureus* важно помнить о высокой вероятности тяжелого течения и метастатических очагов инфекции [6].

Основными компонентами лечения SAB являются адекватная терапия антибиотиками и санация очага [8]. В трех проспективных клинических исследованиях (ПКИ) показано, что наличие не удаленного венозного катетера является независимым фактором риска рецидива SAB. Раннее удаление инфицированного искусственного клапана при эндокардите *S. aureus* (SAE) улучшает исходы, а оставление инфицированного искусственного клапана приводит к низкой эффективности лечения [9]. У 10–40% пациентов при наличии клинических данных не удается обнаружить очаг инфекции ни на ранней стадии, ни позже. Считается, что наиболее вероятной причиной этого феномена является атипичный эндокардит [10].

Эхокардиография

SAB – важнейший фактор риска эндокардита, особенно у пациентов с патологией или искусственными клапанами сердца. До внедрения ЭхоКГ считалось, что примерно у 60% пациентов с SAB имеется эндокардит и большинство пациентов нуждаются в продолжительной (4–6 нед) АБТ.

Сравнение трансторакальной (ТТ) и трансэзофагеальной (ТЭ) ЭхоКГ для диагностики ИЭ привело к пониманию того, что при ТЭ ЭхоКГ чаще выявляются мелкие вегетации (< 5 мм), расположенные на аортальном или митральном клапанах, имеются преимущества в диагностике эндокардита искусственных клапанов и инфицирования электродов водителя ритма или других имплантируемых в сердце устройств [11].

ТТ ЭхоКГ дополнительно выявляет 20% SAE с наличием атипичных клинических признаков, а при ТЭ ЭхоКГ источник SAE был обнаружен еще у 19% пациентов с отрицательным результатом ТТ ЭхоКГ. На основании этих данных было высказано мнение о необходимости применения ТЭ ЭхоКГ у всех пациентов с SAB. Экономический эффект такого подхода обусловлен уменьшением продолжительности АБТ при неосложненных SAB.

Считается, что проведения только ТТ ЭхоКГ может быть достаточным для исключения эндокардита у большинства пациентов с SAB. Ретроспектив-

ное сравнение диагностических возможностей ТТ ЭхоКГ и ТЭ ЭхоКГ у 125 взрослых пациентов с САВ (18% с эндокардитом) показало, что вероятность выявления эндокардита естественных клапанов левого сердца составляет менее 2% при нормальной ЭхоКГ в отсутствие эмболического синдрома [12]. На основании этих данных авторы предложили не применять ТТ ЭхоКГ для диагностики САЕ у пациентов с низким риском инфекции.

Гликопептиды и β -лактамы для лечения САВ

При изучении ИЭ правых отделов сердца (*S. aureus*) у наркоманов, принимающих наркотики внутривенно, показана низкая эффективность тейкопланина или ванкомицина у 19 (68%) из 28 пациентов и высокая – оксациллина: 18 (95%) из 19 пациентов [13]. Недостаточная эффективность может быть объяснена применением низкой дозы тейкопланина (< 5 мг/кг в сутки), однако применение более высокой дозы (24 мг/кг в 1-е сутки и 12 мг/кг в последующие) не улучшило результаты лечения.

Стерильность крови при применении ванкомицина достигалась существенно позже, чем при использовании β -лактамов [14]. Лечение ванкомицином САВ вне зависимости от чувствительности или резистентности к метициллину стафилококков является независимым фактором риска рецидива инфекции и смерти. Эмпирическое применение ванкомицина у наркоманов, принимающих наркотики внутривенно, с эндокардитом, вызванным *S. aureus*, чувствительными к метициллину, связано с высокой атрибутивной летальностью, даже если ванкомицин отменяли после получения результатов определения чувствительности [15].

Снижение клинической эффективности ванкомицина может быть связано с появлением штаммов с повышенной минимальной подавляющей концентрацией (МПК). Наличие гена *vanA* и высокий уровень резистентности к ванкомицину (МПК > 8 мкг/мл) встречаются редко. *S. aureus* с промежуточной чувствительностью к гликопептидам (GISA) или наличие таких микробов внутри чувствительной субпопуляции бактерий ($1/10^5$ – 10^6 - гетеро-GISA) – серьезная клиническая проблема. Для прогнозирования клинической эффективности применяются критерии промежуточной чувствительности, методы лабораторной детекции и определение уровня МПК [16].

При наблюдении за резистентными к метициллину *S. aureus* (MRSA) показано, что около 60% из них выделено из крови, пропорция гетерогенных штаммов с промежуточной чувствительностью к ванкомицину увеличилась с 2,2% (1986–1993 гг.) до 8,3% (2003 и 2007 гг.) [17]. Показано, что *S. aureus* с МПК ванкомицина 1–2 мкг/мл были причиной персистенции САВ и менее благоприятного результата лечения по сравнению со штаммами с МПК 1 мкг/мл и ниже [18].

Пенициллины и цефалоспорины

Цефалоспорины используют для лечения САВ у пациентов с противопоказанием к применению пенициллина или для снижения кратности введения антибиотика. Не имеется данных сравнительных рандомизированных клинических исследований (РКИ), проспективные наблюдательные исследования указывают на то, что цефалоспорины могут быть столь же эффективны, как и пенициллины. Исключение составляют цефоницид (полусинтетический цефалоспорин II генерации) и цефтазидим (антисинегнойный цефалоспорин III генерации), которые в нескольких небольших исследованиях, проведенных более 15 лет назад, показали низкую эффективность.

Наиболее высокая эффективность у цефазолина при его сравнении с ванкомицином у пациентов, которым проводился гемодиализ и развилась САВ вызванная чувствительными к метициллину стафилококками, лечение ванкомицином (средняя сывороточная концентрация 14 мкг/мл) было независимым фактором риска неэффективности (OR = 3,5 [95% CI 1,2–13,5]) [19]. В то же время лечение цефазолином может быть неэффективным у пациентов с глубокими инфекциями и высокой микробной нагрузкой, с наличием β -лактамаз, разрушающих цефазолин, поэтому некоторые авторы рекомендуют избегать применения цефазолина в таких ситуациях [20].

Цефалоспорины III генерации (цефотаксим и цефтриаксон) могут быть менее активными против *S. aureus* по сравнению с пенициллинами из-за более высокой МПК, однако у 16 взрослых пациентов с САВ и у 90 пациентов с тяжелыми инфекциями (дыхательных путей, кожи и мягких тканей), вызванными *S. aureus*, эффективность цефотаксима составила 97%, такой же эффективностью (> 90%) обладал цефтриаксон [21, 22]. Нужно заметить, что эффективность цефтриаксона при САВ изучена недостаточно, так как он редко применяется для лечения осложненных инфекций.

Продолжительность лечения САВ

Около 50 лет назад два из трех случаев САВ были связаны с эндокардитом и требовали внутривенного применения антибиотиков в течение 4 нед и более [8]. В настоящее время наиболее частой причиной САВ является катетеризация сосудов, риск эндокардита и его рецидивов очень низкий при санации источника инфекции. Это позволяет применять существенно менее продолжительные курсы антибиотиков, особенно при САВ, связанных с катетеризацией сосудов.

Опубликовано только одно РКИ, посвященное оценке продолжительности внутривенного введения антибиотиков при разных формах САВ: у 11 взрослых пациентов антибиотики вводили внутривенно от 2 до 4 нед [23]. У одного из пациентов, получавших 2-недельное лечение, развился эндокардит, чего не было отмечено ни у одного пациента, получавшего

антибиотики в течение 4 нед. В небольших исследованиях, проведенных в 1980-е годы, было показано, что при внутривенной терапии катетерных SAB в течение 10–14 дней осложнения возникали очень редко. В 1992 г. на основании анализа опубликованных данных и серии ретроспективных исследований было сделано заключение, что внутривенное применение антибиотиков менее 10 сут может быть связано с высоким риском рецидивов, а 10–14 сут внутривенной терапии - достаточно для безопасного лечения большинства катетерных SAB [23]. Имеются рекомендации по лечению неосложненных катетерных SAB в течение 7 сут внутривенно [24]. В то же время есть данные других исследований, в которых отмечено возрастание осложнений у пациентов с внутривенным введением антибиотиков менее 14 дней и обзора онкологических пациентов с катетерными SAB, у которых также обнаружено большое число осложнений, связанных с недостаточной продолжительностью терапии [25, 26].

Поэтому продолжительность АБТ в течение 4 нед и более является стандартной у пациентов с SAE и поражением левых отделов сердца, при невозможности удаления очага инфекции, метастатических очагах инфекции или продолжающейся бактериемии после удаления катетера. У таких пациентов имеется высокий риск неэффективности лечения, рецидива инфекции и смерти. К сожалению, очень мало доказательств того, что еще более продолжительная АБТ (> 4 нед) эффективна, чем менее продолжительная. В некоторых исследованиях показано, что 2-недельный курс внутривенного введения антибиотиков может быть достаточным для лечения эндокардита правых отделов сердца [13, 27].

Моно- и комбинированная терапия

Комбинированная терапия SAB долгое время использовалась для усиления бактериального киллинга, особенно при эндокардите, правда, нет достоверных доказательств улучшения результатов лечения при применении комбинированной терапии при других инфекциях. Синергизм β-лактамов и гентамицина показан экспериментально, а клинические доказательства ограничены одним исследованием с участием 78 пациентов с SAE, у которых добавление гентамицина в первые 2 нед лечения нафциллином снижало продолжительность лихорадки и бактериемии на 1 сут [28]. Метаанализ 4 исследований (210 пациентов) сравнения β-лактамов в монотерапии или комбинации с аминогликозидами для лечения эндокардита естественного клапана не выявил различий в летальности или других клинических данных, однако достоверно показал рост нефротоксичности аминогликозидов [29]. При лечении 236 пациентов с SAB (77% с эндокардитом) даптомицином или стандартными препаратами в комбинации с гентамицином в первые 4 сут не выявлено преимуществ добавления гентамицина, но повышался риск клинически значимой нефро-

токсичности. Поэтому гентамицин более не рекомендуется для лечения эндокардита естественного клапана, вызванного *S. aureus*.

Фторхинолоны, рифампицин и фузидиновая кислота часто применяются для комбинированной терапии SAB, несмотря на недостаточное количество доказательств в поддержку их применения. При сравнении комбинации левофлоксацина со стандартными препаратами для внутривенной терапии взрослых ($n = 381$) с различными SAB (в 87% глубокие инфекции), левофлоксацин не улучшил результаты лечения ни в целом, ни в одной из подгрупп [30].

Фузидиновую кислоту применяли в качестве второго препарата у пациентов с SAB и очагом в костях и суставах [31, 32]. В двух небольших исследованиях были показаны преимущества в комбинации с линезолидом для лечения осложненных SAB со сниженной чувствительностью возбудителей к ванкомицину [33, 34]. В других немногочисленных исследованиях подтверждалось наличие или вероятная эффективность, однако отмечен риск развития гепатотоксичности [35].

Новые антибиотики в лечении SAB

Несколько новых антибиотиков могут иметь важное значение в лечении SAB в будущем, однако только линезолид и даптомицин достаточно широко используются в клинической практике.

Линезолид

Не имеется результатов сравнительных исследований линезолида для лечения SAB. Результаты лечения линезолидом различных грамположительных инфекций, включая SAB, представлены в двух метаанализах [36, 37]. Первый посвящен сравнению с ванкомицином (5 РКИ), у пациентов с SAB при тяжелых стафилококковых инфекциях различий в результатах лечения не обнаружено. Во втором (12 РКИ), включавшем 6093 пациента (255 - с SAB), эффективность линезолида была выше эффективности β-лактамов или гликопептидов (OR 2,07 [95% CI 1,13–3,78]), что, однако, не привело к снижению общей летальности. Применение линезолида было связано с достоверным повышением риска лекарственной тромбоцитопении (OR = 11,72 [95% CI 3,33–37,57]) [37]. Остается неизвестным, является ли линезолид таким же эффективным в лечении эндокардита, хотя имеется обзор публикаций, подтверждающих достаточно высокий уровень излечения, особенно при наличии у бактерий сниженной чувствительности к гликопептиду.

Недавно получены дополнительные подтверждения целесообразности применения линезолида для лечения SAB. При сравнении линезолида и ванкомицина у 726 пациентов с катетерными ангиогенными инфекциями, среди которых было 94 пациента с SAB, эффективность препаратов оказалась одинаковой (вероятность риска смерти 0,70 [95% CI

0,34–1,44] [38]. Во втором исследовании сравнивали линезолид, комбинации линезолида и карбапенема, ванкомицина с аминогликозидом или ванкомицин с рифампицином у пациентов с персистирующей бактериемией MRSA в течение 5 сут, несмотря на проведение активной АБТ [39]. При применении линезолида отмечено наименьшее количество положительных гемокультур после 72 ч лечения (17% против 75%; $p = 0,006$) и самой низкой атрибутивной летальностью (13% против 53%; $p = 0,03$), однако исследование было слишком маленьким, нерандомизированным, у 7 из 16 пациентов, которые получали линезолид, потребовался переход на ванкомицин из-за тромбоцитопении.

Даптомицин

Представитель нового класса циклических липопептидов с бактерицидной активностью вводится внутривенно 1 раз в сутки.

Опубликованы результаты лечения 246 взрослых пациентов с SAB, получавших даптомицин (6 мг/кг через 24 ч; $n = 124$), стандартную терапию ванкомицином или антистафилококковыми пенициллинами с гентамицином (4 сут) [40]. Пациенты с эндокардитом левых отделов, кроме даптомицина, получали гентамицин в течение 4 сут. Эффективность лечения даптомицином и препаратами сравнения оказалась одинаковой (44,2 и 41,7%). Количество побочных эффектов оказалось выше в группе получавших стандартное лечение, особенно снижение функции почек, связанное с приемом гентамицина [30]. Активность креатинкиназы в сыворотке повысилась у 8 (7%) пациентов, получавших даптомицин, это явилось причиной отмены препарата у трех пациентов. Не было достоверного увеличения случаев микробиологической неэффективности в группе получавших даптомицин (16% против 10%; $p = 0,17$). МПК даптомицина повысилась до уровня отсутствия чувствительности у 6 из 19 пациентов с персистирующими или рецидивирующими инфекциями, вызванными MRSA, все они до этого получали ванкомицин.

По данным постмаркетинговых исследований у 1227 пациентов, получавших даптомицин, при инфекциях, вызванных *S. aureus* (30% – с SAB или SAE), клиническая эффективность лечения SAB составила 88%, а SAE – 81% [41]. При многовариантном анализе было обнаружено, что фактором риска неэффективности лечения даптомицином являются эндокардит, бактериемия, тяжелая почечная недостаточность и сахарный диабет.

Описана неэффективность лечения, связанная с повышением МПК на фоне лечения инфекций, вызванных *S. aureus* с глубокими очагами инфекций и невозможностью их быстрой хирургической санации [42–46].

Причиной гетерогенной промежуточной чувствительности к даптомицину у некоторых штаммов *S. aureus* считается предшествующее применение

ванкомицина [47–50], механизм и клиническая значимость которой остаются неизвестными. В настоящее время обсуждается клиническое значение сниженной чувствительности к даптомицину и распространенности штаммов VISA, а не гетеро-VISA.

Даптомицин показан для лечения инфекций кожи и мягких тканей в дозе 4 мг/кг через 24 ч и бактериемии/эндокардита – в дозе 6 мг/кг через 24 ч. В моделях эндокардита на животных показано, что дозы ниже 6 мг/кг через 24 ч приводят к снижению чувствительности, а дозы 10 мг/кг через 24 ч демонстрируют высокую бактерицидную активность по сравнению с 6 мг/кг через 24 ч [51]. Здоровые добровольцы переносили дозы 12 мг/кг через 24 ч в течение 14 сут и при регистрации препарата было показано, что доза 8 мг/кг через 24 ч хорошо переносится и является эффективной [52]. Тем не менее требуется проведение КИ для установления безопасности и эффективности более высоких доз для лечения SAB и SAE.

Эффективность даптомицина в лечении сепсиса

Опубликованы материалы базы данных EU-CORE (European Cubicin Outcomes Registry and Experience), в которой представлены результаты ретроспективного многоцентрового мониторинга в 2006–2011 гг. в Европе, России, Латинской Америке и Индии [53, 54]. В базу данных включены пациенты с сепсисом как основной инфекцией, которым хотя бы 1 раз вводился даптомицин и которые наблюдались в течение 30 суток. Всего обследовано 302 пациента: 53% получили даптомицин в дозе 6 мг/кг в сут, 17% – 4 мг/кг/сут и 13% – более 8 мг/кг/сут. Средняя продолжительность лечения составила 10 сут. Возбудителями инфекции были: *S. aureus* – 31% (около половины – MRSA), *Enterococcus sp.* – 17%, культурально-негативные случаи – 20%. Эффективность оценивалась по динамике клинических показателей, отсутствию показаний для замены или дополнительного назначения антибиотиков, отсутствию бактериемии в конце применения антибиотиков, при переходе на дэскалационный режим АБТ.

Клиническая эффективность составила 71% (излечение наступило в 43% случаев, улучшение – 28%), неэффективность – 12%, у 18% пациентов оценка результатов лечения оказалась невозможной. Клиническая эффективность в отношении коагулазонегативных стафилококков была высокой (84%). Клиническое улучшение происходило в среднем на 4-е сутки при применении даптомицина в качестве стартового препарата у 74% и в качестве препарата II ряда – у 71%. Применение дозы 6 мг/кг в сутки было клинически эффективно в 78% случаев, а при повышении дозы до 8 мг/кг в сутки – в 74%. Безопасность и переносимость были высокими, только у 3% пациентов возникли тяжелые побочные события.

В целом при первичной инфекции клиническая эффективность высокой дозы даптомицина составила 92% при сепсисе вызванном коагулазонегативными

ми стафилококками, 89% – при сепсисе, вызванном *S. aureus* (88% – MRSA и MSSA) и энтерококками.

Заключение

Бактериemia и сепсис, вызванные *S. aureus*, являются нередкой и тяжелой инфекцией, которая встречается повсеместно, однако остается недостаточно изученной. Однократное выделение из крови *S. aureus* всегда должно рассматриваться как клинически значимое из-за высокой патогенности, высокой вероятности инфекции и осложнений, редкости контаминации образцов крови *S. aureus*. При выделении из крови стафилококков требуется немедленный и всесторонний поиск любого очага инвазии и глубоких метастатических очагов инфекции. Имеются строгие доказательства того, что удаление очага или дренирование локуса инфекции улучшают результаты лечения. Существенно меньше определенности относительно пациентов с неосложненными инфекциями, которые могут получать короткие курсы АБТ. Оптимальный выбор антибиотиков, продолжительность и метод введения для лечения САВ обсуждаются. Имеющиеся данные указывают на более высокую эффективность β-лактамов по сравнению с гликопептидами для лечения инфекций, вызванных чувствительными к метициллину САВ, появление GISA или гетеро- GISA снижает роль гликопептидов в лечении бактериемии, вызванной MRSA. Даптомицин показал высокую эффективность в лечении тяжелых стафилококковых инфекций, сопровождающихся бактериемией и сепсисом, особенно при применении в дозе 6 мг/кг в сутки и более. Данных для утверждения того, что цефалоспорины так же эффективны, как пенициллины, для лечения САВ недостаточно, однако они, вероятно, более эффективны, чем ванкомицин, для лечения чувствительных к метициллину САВ.

Оптимальной считается продолжительность лечения 10–14 дней внутривенного введения для большинства случаев неосложненной САВ, связанной с катетеризацией сосудов, при условии удаления катетера и низкого риска эндокардита.

ЛИТЕРАТУРА

- Shorr A.F., Tabak Y.P., Killian A.D., Gupta V., Liu L.Z., Kollef M.H. Healthcare-associated bloodstream infection: a distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med* 2006; 34: 2588–95.
- UK Health Protection Agency. *Voluntary Reporting of Staphylococcus aureus bacteraemia in England, Wales, and Northern Ireland January–December 2008*. http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1258560519595 (accessed Nov 30, 2010).
- Wyllie D.H., Crook D.W., Peto T.E. Mortality after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997–2003: cohort study. *Br. Med. J.* 2006; 333: 281.
- Грувер К.П., Белобородов В.Б. Клиническое значение бактериемии у больных сепсисом. *Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия*. 2011; 13(1): 90–7.
- Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52: 1–38.
- Naber C.K., Baddour L.M., Giamarellos-Bourboulis E.J. et al. Clinical consensus conference: survey on Gram-positive bloodstream infections with a focus on *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48 (Suppl. 4): S. 260.
- Khatib R., Johnson L.B., Fakhri M.G. et al. Persistence in *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence, characteristics of patients and outcome. *Scand. J. Infect. Dis.* 2006; 38: 7–14.
- Wilson R., Hamburger M. Fifteen years' experience with *Staphylococcus septicemia* in a large city hospital; analysis of fifty-five cases in the Cincinnati General Hospital 1940 to 1954. *Am. J. Med.* 1957; 22: 437–57.
- Fernandez Guerrero M.L., Gonzalez Lopez J.J., Goyenechea A., Fraile J., de Gorgolas M. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: a reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine (Baltimore)*. 2009; 88: 1–22.
- Chang F.Y., Mac Donald B.B., Peacock J.E. Jr. et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82: 322–32.
- Van Hal S.J., Mathur G., Kelly J., Aronis C., Cranney G.B., Jones P.D. The role of transthoracic echocardiography in excluding left sided infective endocarditis in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J. Infect.* 2005; 51: 218–21.
- Evangelista A., Gonzalez-Alujas M.T. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart*. 2004; 90: 614–7.
- Fortun J., Navas E., Martinez-Beltran J., et al. Short-course therapy for right-side endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 120–5.
- Khatib R., Johnson L.B., Sharma M., Fakhri M.G., Ganga R., Riederer K. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence and outcome trends over time. *Scand. J. Infect. Dis.* 2009; 41: 4–9.
- Lodise T.P.Jr., McKinnon P.S., Levine D.P., Rybak M.J. Impact of empirical-therapy selection on outcomes of intravenous drug users with infective endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51: 3731–3.
- Appelbaum P.C. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007; 30: 398–408.
- Rybak M.J., Leonard S.N., Rossi K.L., Cheung C.M., Sader H.S., Jones R.N. Characterization of vancomycin-heteroresistant *Staphylococcus aureus* from the metropolitan area of Detroit, Michigan, over a 22-year period (1986 to 2007). *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46: 2950–4.
- Lodise T.P., Graves J., Evans A., et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52: 3315–20.
- Chambers H.F., Mills J., Drake T.A., Sande M.A. Failure of a once-daily regimen of cefonicid for treatment of endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. *Rev. Infect. Dis.* 1984; 6 (Suppl. 4): S870–4.
- Nannini E.C., Stryjewski M.E., Singh K.V. et al. Inoculum effect with cefazolin among clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: frequency and possible cause of cefazolin treatment failure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53: 3437–41.
- Fujii R. Experience with cefotaxime in infections caused by Gram-positive pathogens, especially *Staphylococcus aureus*. *Infection*. 1985; 13 (Suppl. 1): S9–13.
- Soriano E., Gatell J.M., Aguado J.M. et al. Ceftriaxone monotherapy for severe bacteremic infections. *Chemotherapy*. 1989; 35 (Suppl. 2): 27–32.
- Rahal J.J.Jr., Chan Y.K., Johnson G. Relationship of staphylococcal tolerance, teichoic acid antibody, and serum bactericidal activity to therapeutic outcome in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am. J. Med.* 1986; 81: 43–52.
- Zeylemaker M.M., Jaspers C.A., van Kraaij M.G., Visser M.R.,

- Hoepelman I.M. Long-term infectious complications and their relation to treatment duration in catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2001; 20: 380–4.
25. Malanoski G.J., Samore M.H., Pefanis A., Karchmer A.W. *Staphylococcus aureus* catheter-associated bacteremia. Minimal effective therapy and unusual infectious complications associated with arterial sheath catheters. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 1161–66.
 26. Ghanem G.A., Boktour M., Warneke C. et al. Catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients: high rate of complications with therapeutic implications. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86: 54–60.
 27. Torres-Tortosa M., de Cueto M., Vergara A. et al. Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1994; 13: 559–64.
 28. Falagas M.E., Matthaïou D.K., Bliziotis I.A. The role of aminoglycosides in combination with a beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis: a meta-analysis of comparative trials. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 57: 639–47.
 29. Cosgrove S.E., Vigliani G.A., Fowler V.G. Jr. et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 713–21.
 30. Ruotsalainen E., Jarvinen A., Koivula I. et al. Levofloxacin does not decrease mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia when added to the standard treatment: a prospective and randomized clinical trial of 381 patients. *J. Intern. Med.* 2006; 259: 179–90.
 31. Gransden W.R., Eykyn S.J., Phillips I. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: 400 episodes in St Thomas's Hospital. *Br. Med. J.* 1984; 288: 300–03.
 32. Huang Y.T., Hsiao C.H., Liao C.H., Lee C.W., Hsueh P.R. Bacteremia and infective endocarditis caused by a non-daptomycin-susceptible, vancomycin-intermediate, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain in Taiwan. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46: 1132–36.
 33. Howden B.P., Ward P.B., Charles P.G. et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 521–8.
 34. Whitby M. Fusidic acid in septicaemia and endocarditis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 1999; 12 (Suppl. 2): S17–22.
 35. Shorr A.F., Kunkel M.J., Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 56: 923–9.
 36. Falagas M.E., Siempos I.I., Vardakas K.Z. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet. Infect. Dis.* 2008; 8: 53–66.
 37. Falagas M.E., Manta K.G., Ntziora F., Vardakas K.Z. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 58: 273–80.
 38. Wilcox M.H., Tack K.J., Bouza E. et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 203–12.
 39. Jang H.C., Kim S.H., Kim K.H. et al. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49: 395–401.
 40. Fowler V.G.Jr., 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: 653–65.
 41. Sakoulas G., Brown J., Lamp K.C., Friedrich L.V., Lindfield K.C. Clinical outcomes of patients receiving daptomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections and assessment of clinical factors for daptomycin failure: a retrospective cohort study utilizing the Cubicin Outcomes Registry and Experience. *Clin. Ther.* 2009; 31: 1936–45.
 42. Falagas M.E., Giannopoulou K.P., Ntziora F., Vardakas K.Z. Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60: 7–19.
 43. Falagas M.E., Giannopoulou K.P., Ntziora F., Papagelopoulos P.J. Daptomycin for treatment of patients with bone and joint infections: a systematic review of the clinical evidence. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007; 30: 202–9.
 44. Sharma M., Riederer K., Chase P., Khatib R. High rate of decreasing daptomycin susceptibility during the treatment of persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2008; 27: 433–7.
 45. Sakoulas G. Clinical outcomes with daptomycin: a post-marketing, real-world evaluation. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15 (Suppl. 6): 11–6.
 46. Sakoulas G., Alder J., Thauvin-Eliopoulos C., Moellering R.C.Jr., Eliopoulos G.M. Induction of daptomycin heterogeneous susceptibility in *Staphylococcus aureus* by exposure to vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 1581–5.
 47. Rose W.E., Leonard S.N., Sakoulas G. et al. Daptomycin activity against *Staphylococcus aureus* following vancomycin exposure in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52: 831–6.
 48. Cui L., Tominaga E., Neoh H.M., Hiramatsu K. Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 1079–82.
 49. Sader H.S., Fritsche T.R., Jones R.N. Daptomycin bactericidal activity and correlation between disk and broth microdilution method results in testing of *Staphylococcus aureus* strains with decreased susceptibility to vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 2330–6.
 50. Moise P.A., Hershberger E., Amodio-Groton M.I., Lamp K.C. Safety and clinical outcomes when utilizing high-dose (> or = 8 mg/kg) daptomycin therapy. *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 1211–9.
 51. Rose W.E., Rybak M.J., Kaatz G.W. Evaluation of daptomycin treatment of *Staphylococcus aureus* bacterial endocarditis: an in vitro and in vivo simulation using historical and current dosing strategies. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60: 334–40.
 52. Benvenuto M., Benziger D.P., Yankelev S., Vigliani G. Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 3245–49.
 53. Dohmen P. et al. 22th (2012) European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Poster; 1844.
 54. Dohmen P. et al. 22th (2012) European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Poster; 1845.

Поступила 03.09.14
Received 03.09.14