

Эффективность применения даптомицина у хирургических пациентов с инфекционным эндокардитом

С.А. КОВАЛЁВ^{1,2}, Д.В. ГРЯЗНОВ^{1,2}, Е.А. КОЛМЫКОВ², С.В. ЗАВАТСКИЙ¹,
О.А. СИМОНОВА²

Воронежская областная клиническая больница №1, Московский пр-т, д. 151, Воронеж, 394066,
Российская Федерация¹

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко, ул. Студенческая, д. 10,
Воронеж, 394036, Российская Федерация²

Цель исследования Оценка эффективности применения препарата "Даптомицин" у хирургических пациентов с инфекционным эндокардитом.

Материалы и методы Проведен анализ данных 39 пациентов, получавших лечение по поводу активного инфекционного эндокардита. В качестве антимикробного лечения у 7 больных был использован даптомицин в виде монотерапии (группа 1); 13 пациентов получали даптомицин в комбинации с другими антибиотиками (группа 2); у 19 пациентов использовали антибиотикотерапию другими препаратами (группа 3). 35 пациентам произведена операция на сердечных клапанах в условиях искусственного кровообращения. Произведено изучение демографических, клинических, микробиологических, эхокардиографических и лабораторных данных.

Результаты и их обсуждение Госпитальная летальность в общей когорте составила 17,9%. Распределение данного показателя по группам: пациенты, получавшие изолированную терапию даптомицином - 14,3%; пациенты, получавшие терапию даптомицином в комбинации с другими АБП - 23,1%; пациенты, получавшие другие антимикробные препараты - 15,8%. Общая хирургическая летальность составила 14,3%. Критерии успешного лечения определены у 28 (71,8%) больных: у 6 (85,7%) пациентов из группы 1; у 9 (69,2%) пациентов из группы 2 и у 13 (68,4%) из группы 3. Анализ лабораторных данных свидетельствует о том, что в предоперационном периоде у пациентов в группах 1 и 2 имела место более выраженная полиорганная недостаточность по сравнению с показателями пациентов из группы 3. В послеоперационном периоде различий в группах по выраженности изменений маркеров полиорганной недостаточности не выявлено.

Выводы Применение даптомицина в периоперационной терапии пациентов с инфекционным эндокардитом сопровождалось высоким процентом результатов с положительным эффектом лечения. У хирургических пациентов с инфекционным эндокардитом, сопровождающимся выраженной полиорганной недостаточностью, применение даптомицина оправдано и способствует нормализации лабораторных показателей.

Ключевые слова Инфекционный эндокардит, хирургическое лечение, антибиотикотерапия, даптомицин, полиорганная недостаточность

The Efficiency of Daptomycin Use in Treatment of Surgical Patients with Infective Endocarditis

S.A. KOVALEV^{1,2}, D.V. GRYAZNOV^{1,2}, E.A. KOLMYKOV², S.V. ZAVATSKIY¹, O.A. SIMONOVA²
Voronezh State Regional Clinical Hospital, 151 Moskovskii Ave., Voronezh, 394066, Russian Federation¹
N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10 Studencheskaia Str., Voronezh, 394036,
Russian Federation²

Relevance This purpose of the study was to evaluate the efficacy of daptomycin therapy in surgical patients with infective endocarditis.

Materials and methods The cohort included 39 patients with active infective endocarditis. For antimicrobial treatment, daptomycin was used as monotherapy in 7 patients (group 1); 13 patients received daptomycin in combination with other antibiotics (group 2); in 19 patients other antibiotics were used (group 3). 35 patients had undergone valve surgery with CPB. The demographic, clinical, microbiological, echocardiographic and laboratory data was analyzed.

Results and their discussion In-hospital mortality in general cohort was 18.0%. in the group of patients with daptomycin monotherapy it was 14.3%; patients treated with daptomycin in combination with other antibiotics it was 23.1%; and in patients treated with other antimicrobial agents it was 15.8%. Overall surgical mortality was 14.3%. Criteria for successful treatment were identified in 28 (71.8%) patients: in 6 (85.7%) patients in group 1; in 9 (69.2%) patients in group 2, and in 13 (68.4%) in group 3. The analysis of the laboratory data has shown that preoperative patients in Groups 1 and 2 had more pronounced multiple organ failure in comparison with patients from group 3. In postoperative period, no differences in severity of multiple organ failure markers in groups was determined.

Conclusion The use of daptomycin in perioperative treatment of patients with infective endocarditis was characterized by a high percentage of positive effect of treatment results. In surgical patients with infective endocarditis, complicated by severe multi-organ failure, the use of daptomycin is expedient and leads to the normalization of laboratory parameters.

Key words Infective endocarditis, surgical treatment, antibiotic treatment, daptomycin, multiple organ failure

© С.А. Ковалёв, Д.В. Грязнов, Е.А. Колмыков, С.В. Заватский, О.А. Симонова. Эффективность применения даптомицина у хирургических пациентов с инфекционным эндокардитом. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2015; 8: 2: 163-171. DOI: 10.18499/2070-478X-2015-8-2-163-171

За последние десятилетия в мире достигнуты значительные успехи в формировании принципов диагностики, терапии и хирургии инфекционного эндокардита (ИЭ). Созданы международные регистры, регулярно обновляются национальные рекомендации [10]. Несмотря на это, показатели летальности при многих формах ИЭ, связанных с агрессивным течением инфекции и быстрым прогрессом сердечной и полиорганной недостаточности, остаются неудовлетворительно высокими и достигают 30% [15].

Роль хирургии в лечении ИЭ неоспорима – по данным большинства авторов, для улучшения прогноза необходимо оперировать до 75% пациентов с ИЭ левых камер и до 25% больных с ИЭ правых камер сердца [15].

Постоянное введение в медицинскую практику антибактериальных препаратов, относящихся как к ранее существующим, так и новым классам, не приводит к снижению встречаемости сепсиса в целом и ИЭ, в частности. Это в значительной степени связано с появлением антибиотикорезистентных штаммов возбудителей и формирование условий, ограничивающих биодоступность препаратов [3]. В конце прошлого века рядом авторов прогнозировались изменения структуры возбудителей ИЭ со сдвигом в сторону преобладания грамотрицательной флоры. Аналогичные прогнозы встречаются и в настоящее время, однако следует констатировать, что в настоящее время, как и 20 лет назад, при ИЭ наиболее часто приходится сталкиваться с кокковой инфекцией [5, 6].

Лидирующую позицию в эпидемиологии ИЭ занимают стафилококки, в частности, *S. aureus*, в т. ч. метициллинрезистентные стафилококки (MRSA), вызывающие активную клинику острого клапанного и протезного эндокардита левых и правых камер с быстрым прогрессом сердечной полиорганной недостаточности. Не менее часто высеваются коагулазонегативные стафилококки (*S. epidermidis* и др.), обуславливающие подострое течение заболевания с иммунологическими проявлениями. На втором месте по частоте встречаемости находятся стрептококки. Длительное время в западных странах на фоне приобретенной или врожденной сердечной патологии и у пациентов с имплантированными биопротезами преобладал *Str. viridans*. В настоящее время многие авторы говорят об относительном преобладании незеленящих стрептококков, в частности пневмококка [17]. Энтерококки вызывают подострое течение ИЭ с вовлечением левых камер сердца, чаще у лиц старших возрастных групп после медицинских манипуляций на урогенитальном и желудочно-кишечном тракте в анамнезе, а так же предшествующей сердечной патологией. Менее встречающаяся, но тяжело протекающая инфекция связана с грамотрицательной (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*) и грибной флорой (*Candida*, *Aspergillus*). Клапанный и протезный эндокардит, вызванный резистентными штаммами грамположительной флоры у

пациентов с длительной предшествующей терапией и нозокомиальной инфекцией обуславливает значительный процент тяжелых жизнеугрожающих осложнений и летальных исходов у пациентов с ИЭ [2].

Структура возбудителей сепсиса и, соответственно, ИЭ в России несколько отличается от спектра возбудителей в США и Европе. Это связано с иной структурой резистентных штаммов [10]. В России отмечается относительно более высокая встречаемость и более молодой возраст пациентов с ИЭ в сравнении с западными странами. Для нашей страны характерны случаи поступления в хирургический стационар пациентов с ИЭ, получавших длительное, часто несистематизированное предварительное лечение, проводимое амбулаторно и в различных лечебных учреждениях [10].

Исторически со второй половины XX века начали появляться пенциллинрезистентные возбудители и продуценты бета-лактамаз расширенного спектра. Далее последовательно были зарегистрированы штаммы, устойчивые к цефалоспорином разных поколений. До последнего времени препаратом выбора для лечения инфекции, вызванной энтерококками и MRSA являлся ванкомицин, но в связи с появлением ванкомицин-устойчивых штаммов энтерококков и стафилококков в настоящее время применение этого препарата получает все больше ограничений [3]. Более 20 лет препаратами с наименьшей антибиотикорезистентностью являлись карбапенемы, однако начало XXI века охарактеризовалось широким распространением имипенемустойчивых штаммов *P. aeruginosa*, а затем и других микроорганизмов [2, 3].

Основным стимулом к разработке и созданию новых антибиотических препаратов является быстрое эволюционирование грамположительных микроорганизмов с развитием полирезистентности и, как следствие, неэффективности консервативной терапии [1, 24].

Современными препаратами для лечения инфекции вызванной проблемными энтерококками и MRSA являются проявляющие бактериостатический эффект оксазолидины (линезолид), и обладающие бактерицидным эффектом липопептиды (даптомицин) [6].

Даптомицин – это утвержденный антибиотик, одним из главных достоинств которого является отсутствие усиления иммунного ответа на токсемию, что связано с отсутствием разрушения клеточной стенки, сопровождающееся высвобождением токсинов [8, 12, 19]. Препарат значительно быстрее проявляет бактерицидную активность в отношении *S. aureus* и *S. epidermidis*, чем ванкомицин и линезолид [8, 12, 18, 22]. Даптомицин обладает более длительным постантибиотическим эффектом, чем другие антибиотики и длительность этого эффекта зависит от концентрации препарата [21, 8, 11].

Стандартная рекомендуемая дозировка препарата для взрослых — 6 мг/кг 1 раз в сутки в течение 2–6

нед. [5, 8]. По данным проведенного анализа, длительное (свыше 14 дней) применение даптомицина рассматривается как безопасное [16, 17, 23]. В последнее время ряд авторов рекомендует более высокие дозы даптомицина (8-10 мг/кг/сут) при проблемных возбудителях и протезном ИЭ. Данный препарат позволяет проводить деэскалационную терапию [17]. Эффективность даптомицина при сепсисе достигает 85%. Даптомицин эффективен в 72% случаев сепсиса, вызванного *Staphylococcus aureus* и 85% случаев сепсиса, вызванного *Staphylococcus epidermidis* [13]. При этом раннее назначение комбинированной антибактериальной терапии улучшает выживаемость пациентов с септическим шоком [20].

Цель исследования: оценка эффективности применения препарата «Даптомицин» у хирургических пациентов с инфекционным эндокардитом.

Материалы и методы

Проведен проспективно-ретроспективный анализ данных. Исследуемую группу составили 39 пациентов, которым проводилось лечение по поводу активного ИЭ. Возраст пациентов составлял от 31 года до 68 (47,5±14,3) лет. Распределение по полу: женщин - 5 (12,8%); мужчин 34 (87,2%). Доля наркоманов с внутривенным путем введения наркотических средств составила 2 (5,1%). Диагноз первичного ИЭ был поставлен 18 (46,2%) пациентам, достоверно эхокардиографически и/или интраоперационно диагноз ИЭ на фоне предшествовавшей клапанной патологии (вторичного ИЭ) выставлен 21 (53,8%) пациенту. Клапанный ИЭ был у 31 (79,5%) пациента, в 8 (20,5%) случаях имел место протезный ИЭ, преимущественно (7 человек) - поздний. На долю изолированного поражения митрального клапана приходилось 12 (30,8%) исследуемых, аортального клапана – 12 (30,8%) пациентов, сочетанное митрально-аортальное поражение выявлено у 3 (7,7%)

Таблица 1

Сопутствующая патология у исследуемых больных

Тип патологии	Значение
ОНМК ишемическое /%	2/5,1
ОНМК геморрагическое /%	1/2,6
Почечная недостаточность /%	11/28,2
Тяжелая пневмония /%	6/15,4
Сахарный диабет /%	1/2,6
Периферические эмболии /%	1/2,6
ПОН /%	10/25,6
Индекс Чарльсона	5,33

Таблица 2

Микробиологическая характеристика пациентов

n	12/39
<i>Staphylococcus aureus</i> /%	6/50,0
Коагулазонегативные стафилококки /%	2/16,6
<i>Enterococcus sp.</i> /%	3/25,0
Другие стрептококки не <i>Viridans</i> /%	1/8,3
Культуронегативный ИЭ /%	27/69,0

человек и в 4 (10,3%) случаях выявлен порок трикуспидального клапана. Внутрисердечный абсцесс выявляли у 4 (10,3%) оперированных. Функциональный класс NYHA пациентов распределялся следующим образом: ФК2 – 8 (20,5%), ФК3 – 11 (28,2%), ФК4 – 20 (51,3%). Средний логистический EuroSCORE 6,64±0,69.

Экстренное (в течение 24 часов после поступления) хирургическое вмешательство выполнено 4 (10,3%) больным; срочная операция (в течение 3-х суток после поступления) – 16 (41,0%) пациентам; остальным 19 (48,7%) пациентам выполнено внеплановое вмешательство. Средний койко-день составил 20,77±13,26 (16 – 40) дней.

Исследование проведено по результатам работы кардиохирургического центра, поэтому в него вошли преимущественно оперированные на клапанах сердца пациенты, четверо (10,3%) больных не оперировано, из них у двоих наступил летальный исход в короткие сроки после поступления в стационар. У 32 пациентов выявлена сопутствующая патология (табл. 1).

При микробиологическом исследовании интраоперационного материала культуropозитивный ИЭ выявлялся в 12 случаях (30,8%) (табл. 2).

Показания к операции соответствовали общепринятым и базировались на данных о стафилококковом сепсисе, неэффективной консервативной терапии и прогрессирующей дисфункции клапана(-ов) [6]. В случаях с невыраженной дисфункцией клапана и отсутствием эмбологенных вегетаций тактикой выбора служила консервативная терапия.

Проведены операции:

- протезирование аортального клапана – 8;
- в т. ч. с санацией и закрытием внутрисердечного абсцесса – 4, с пластикой трикуспидального клапана – 2, с коронарным шунтированием – 1;
- репротезирование аортального клапана – 4;
- протезирование митрального клапана – 7;

Table 1

Comorbidities in the studied patients

Type of pathology	Value
Acute cerebrovascular accident ischemic /%	2/5,1
Acute cerebrovascular accident haemorrhagic /%	1/2,6
Renal failure /%	11/28,2
Severe pneumonia /%	6/15,4
Diabetes /%	1/2,6
Peripheral embolism /%	1/2,6
Polyorganic insufficiency /%	10/25,6
Charleson index	5,33

Table 2

Microbiological characteristics of patients

n	12/39
<i>Staphylococcus aureus</i> /%	6/50,0
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> /%	2/16,6
<i>Enterococcus sp.</i> /%	3/25,0
Another no- <i>Viridans</i> streptococcus /%	1/8,3
Culture-negative IE /%	27/69,0

в т. ч. с аннулопластикой трикуспидального клапана – 4;
 репротезирование митрального клапана – 2;
 реконструкция митрального клапана – 3;
 протезирование митрального и аортального клапанов – 2;

в т. ч. с пластикой трикуспидального клапана – 1;
 репротезирование митрального и аортального клапанов – 1;

протезирование трикуспидального клапана – 1;
 репротезирование трикуспидального клапана – 1;
 реконструкция трикуспидального клапана – 2.

Механические искусственные клапаны сердца использованы в 8 случаях, биологические в 12.

Использовали следующие типы кардиоплегии: А. Фармакохолодовую – 16 (54,82%), в т.ч. с применением препарата Консол – 7 (43,43%), Кустодиол – 9 (56,57%); Б. Кровяную – 4 (45,18%).

Показаниями для назначения даптомицина являлись:

Микробиологические:

положительная гемокультура: грампозитивная флора;

Эмпирические:

вторичный подострый длительно-леченный ИЭ с толерантностью к предшествующей антибиотикотерапии;

протезный эндокардиты.

Пациенты были разделены на 3 группы: 1 - получавшие в госпитальном периоперационном периоде монотерапию даптомицином (7 пациентов); 2 - получавшие в госпитальном периоперационном периоде даптомицин в комбинации с другим антибактериальными препаратами (13 пациентов); 3 – получавшие антибиотикотерапию другими препаратами без исполь-

зования даптомицина (19 пациентов). Для комбинации применялись: ампициллин+сульбактам 50 – 100 + 25 – 50 мг/кг/сут. – 4 пациента (9,71%); ванкомицин 40 – 50 мг/кг/сут. – 5 человек (13, 21%); стрептомицин 10 – 20 мг/кг/сут. – 2 пациента (5,13%); метронидазол 10-15 мг/кг/сут. – 9 пациентов (22,42%)

Длительность приема даптомицина составляла 10 ± 4 дня в дозировке $0,5 \pm 0,44$ мг (6 – 8 мкг/кг/сут) с кратностью приема 1 раз в день.

Консервативную терапию получали 4 пациента: 1 пациент из группы 1 (14,3%); 1 пациент из группы 2 (7,7%) и 2 пациента из группы 3 (10,5%); хирургическая коррекция – у 35 больных. Соответственно, доля пациентов, получивших хирургическое лечение, составила: в группе 1 – 85,7%, в группе 2 – 92,3% и в группе 3 – 89,5%.

Изучали следующие лабораторные показатели: уровень pO_2 , pCO_2 , pH, BE, лактата, электролитов (натрий, калий), мочевины, креатинина, амилазы, молекул средней массы (МСМ) и белка крови. Уровень данных показателей оценивался в 3 срока: интраоперационно (после окончания искусственного кровообращения), через 24 часа после операции и перед выпиской из стационара.

Проведен математический анализ полученных данных с использованием пакета программ статистической обработки результатов исследований EXCEL (Microsoft Office Professional Plus 2010) и IBM SPSS Statistics, версия 21.0 (2012 г.). Применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Описательная статистика представлена в виде среднего и его стандартного отклонения или медианы и ее перцентилей. Сравнение средних непрерывных показателей производили при помощи t - критерия Стьюдента с проверкой гипотезы равенства дисперсий или

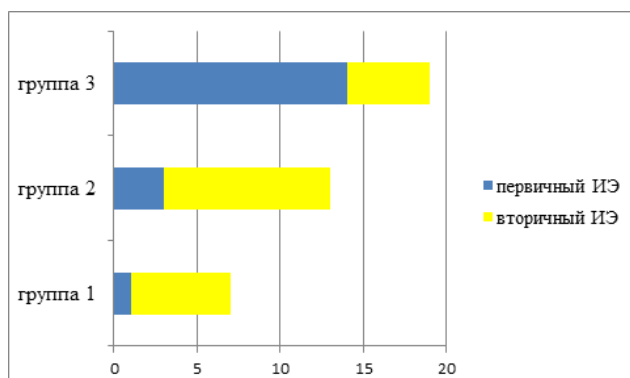


Рис. 1. Распределение пациентов по критерию первичный/вторичный ИЭ в группах. / Fig. 1. Patients spreading on primary/secondary IE in groups.

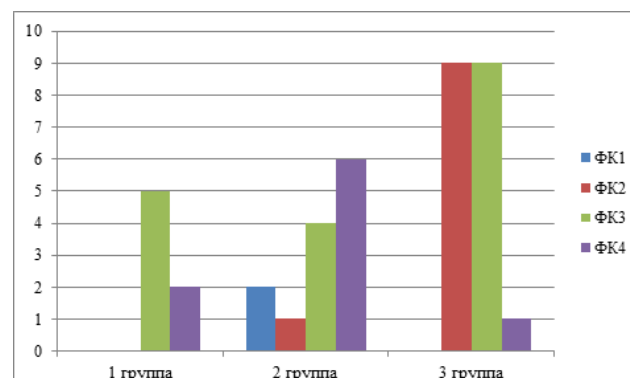


Рис. 2. Распределение пациентов по функциональному классу в группах. / Fig.2. Patients spreading on functional class in groups.

Таблица 3

Распределение пациентов по времени пережатия аорты и времени ИК, мин.

	Время пережатия аорты	Время ИК
1 группа	72±48,04	89,75±38,06
2 группа	120,4±59,16	157,8±60,85
3 группа	117,24±51,97	146,33±59,5

Table 3

Patients spreading on time of aortic clamping and EC time, min.

	Time of aortic clamping	EC time
Group 1	72±48,04	89,75±38,06
Group 2	120,4±59,16	157,8±60,85
Group 3	117,24±51,97	146,33±59,5

при помощи U - теста Манна-Уитни. Для сравнения категориальных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона или точный тест Фишера. Критический уровень значимости «р» был двухсторонним и принимался за 0,05.

Результаты и их обсуждение

Распределение пациентов по критерию первичный ИЭ/вторичный ИЭ в группах показано на рис. 1. Распределение пациентов по функциональным классам в группах представлено на рис. 2.

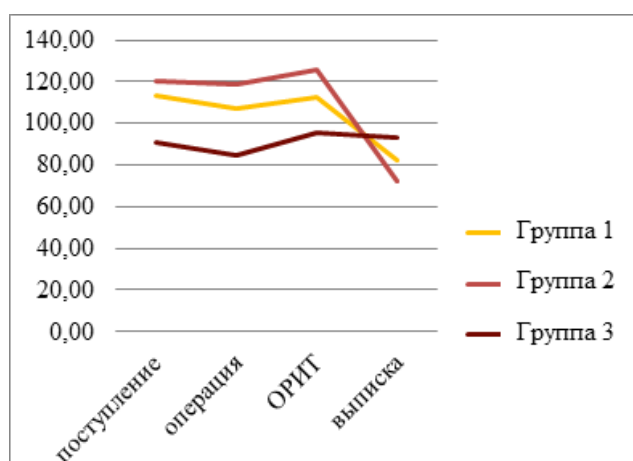


Рис. 3. Динамика уровня креатинина в госпитальном периоде в группах, ммоль/л. / Fig. 3. Creatinine dynamic in hospital period in groups, mmol/l.

Распределение пациентов по времени пережатия аорты и времени искусственного кровообращения (ИК) представлено в табл. 3.

На основании приведенного выше материала можно сделать предварительное заключение о том, что исходно более тяжелыми были пациенты в группах 1 и 2.

При оценке клинической эффективности лечения пациентов с ИЭ приходится учитывать влияние лечения на 3 взаимосвязанные группы клинических проявлений. Это, во-первых, полиморфная картина сепсиса; во-вторых, проявления сердечной недоста-

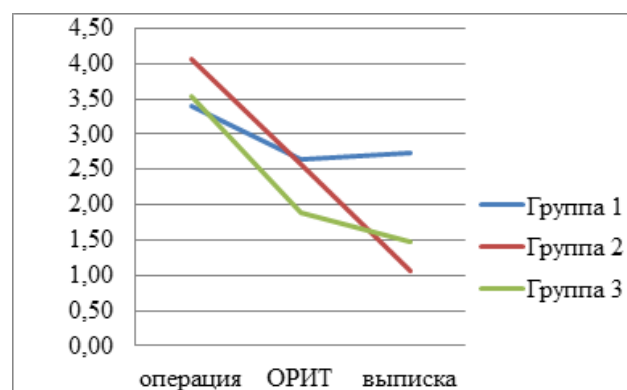


Рис. 4. Динамика уровня лактата в госпитальном периоде в группах, ммоль/л. / Fig. 4. Lactat dynamic in hospital period in groups, mmol/l.

Таблица 4

Летальность в группах

Показатель	Группа 1 монотерапия даптомицином	Группа 2 даптомицин в комбинации с другим АБП	Группа 3 АБП без даптомицина
n	7	13	19
Консервативная терапия /%	1/14,3	1/7,7	2/10,5
Хирургическое лечение /%	6/85,7	12/92,3	17/89,5
Госпитальная летальность /%	1/14,3	3/23,1	3/15,8
Летальность при консервативной терапии /%	0	1/7,7	1/5,3
Хирургическая летальность /%	1/14,3	2/15,4	2/10,5

Table 4

Mortality rate in groups

	Group 1 daptomycin monotherapy	Group 2 daptomycin in combination with another ABP	Group 3 ABP without daptomycin
n	7	13	19
Conservative therapy /%	1/14,3	1/7,7	2/10,5
Surgical treatment /%	6/85,7	12/92,3	17/89,5
Hospital mortality /%	1/14,3	3/23,1	3/15,8
Conservative mortality /%	0	1/7,7	1/5,3
Surgical mortality /%	1/14,3	2/15,4	2/10,5

точности и, в-третьих, обусловленные первыми двумя группами причин проявления полиорганной недостаточности. Многогранное заболевание подразумевает комплексное лечение, включающее рациональную антибиотикотерапию, комплексную терапию сердечной и полиорганной недостаточности в пред-, интра- и послеоперационном периодах и саму хирургическую операцию. В этих условиях изолированная оценка клинической эффективности антибиотикотерапии по критериям «выздоровление», «улучшение», «отсутствие эффекта» и «рецидив» представляется недостаточно адекватной, в связи с комплексом влияющих на исход факторов. Учитывая, что оперативное вмешательство при ИЭ подразумевает эрадикацию инфекционного очага, оценка бактериологической эффективности только лишь антибиотикотерапии по критериям «элиминация», «предполагаемая элиминация», «элиминация с суперинфекцией», «персистирование» и «рецидив», в данной работе представляется не рациональной [24]. Нами применена оценка эффективности комплексного лечения в целом, т.е. за критерии эффективности лечения были приняты: бактериологические (предполагаемая элиминация), клинические (выписка из стационара в удовлетворительном состоянии, снижение выраженности основных симптомов сепсиса, уменьшение функционального класса недостаточности кровообращения, отсутствие рецидивов) показатели.

Госпитальная летальность в общей когорте составила 7 человек (17,9%). Из группы пациентов, получавших изолированную терапию даптомицином (группа 1), умер 1 послеоперационный пациент (14,3%). В группе пациентов, получавших терапию даптомицином в комбинации с другими АБП (группа 2), умерло 3 пациента (23,1%), 2 из них получали хирургическое лечение. В госпитальном периоде в группе больных, получавших АБТ без даптомицина (группа 3), летальность составила 15,8% (3 человека), при этом 1 из них получал консервативную терапию. Таким образом, умерло 50% пациентов, получавших консервативную терапию. Очевидны более высокие цифры летальности среди больных, не получивших хирургическое лечение. Можно сделать предположение, что консервативная терапия оказалась менее эффективной, однако следует учесть, что 2 из этих больных умерли в ранние сроки после поступления и имели показания к операции. Общая хирургическая летальность составила 14,3%. Летальность в группах проиллюстрирована в табл. 4.

Критерии успешного лечения определены у 28 (71,8%) человек: у 6 (85,7%) пациентов из группы 1; у 9 (69,2%) пациентов из группы 2 и у 13 (68,4%) из группы 3. Процент рассчитан с включением умерших больных.

При анализе лабораторных данных по ряду показателей выявлен различный исходный статус больных в группах. При поступлении в стационар наиболее вы-

сокий уровень креатинина был в группе 2 – $120,03 \pm 42,41$ ммоль/л, он значимо превышал аналогичный показатель в группе 3 ($p=0,032$). В группе 1 средний уровень данного показателя составил $113,2 \pm 19,8$ ммоль/л и был ниже, чем в группе 2 ($p=0,028$), но выше, чем средний уровень креатинина в группе 3, составивший $88,31 \pm 21,32$ ммоль/л ($p=0,041$). В послеоперационном периоде различий по данному показателю в группах не выявлено (рис. 3).

При изучении динамики значений лактата в группах выявлено следующее: во всех трех группах в интраоперационном периоде средний уровень лактата был наиболее высоким, он составлял в группе 1 – $3,4 \pm 0,38$ ммоль/л; в группе 2 – $4,07 \pm 1,07$ ед/л; в группе 3 – $3,53 \pm 1,94$ ммоль/л. Значимость различий по данному показателю в группах: $p_{1,2}=0,024$; $p_{2,3}=0,034$; $p_{1,3}=0,21$. В срок 24 часа после операции уровень лактата во всех группах оставался повышенным и составлял, соответственно, $2,32 \pm 0,87$ ммоль/л в группе 1; $2,57 \pm 0,66$ ммоль/л в группе 2 и $1,88 \pm 0,72$ в группе 3. Отмечено снижение данного показателя в данный срок по сравнению с интраоперационным периодом во всех трех группах ($p_1=0,022$; $p_2=0,031$; $p_3=0,38$), во всех группах его средний уровень превышал норму ($p_1=0,024$; $p_2=0,017$; $p_3=0,06$). При этом в группе 2 отмечен более высокий средний уровень лактата крови в сравнении с группами 1 ($p=0,042$) и 3 ($p=0,033$). При сопоставлении данного критерия в данный срок в группах 2 и 3 вероятность ошибки гипотезы составляла 0,024. В другие сроки различий по данному показателю в группах не выявлено (рис. 4).

Также выявлено различие по показателям рН артериальной и венозной крови в интраоперационном периоде между группами 1 ($7,29 \pm 0,05$) и 3 ($7,26 \pm 0,05$), $p=0,26$, а так же между группами 2 ($7,27 \pm 0,09$) и 3 ($7,26 \pm 0,05$), $p=0,04$, однако данный факт не учитывали в связи с неравномерным соотношением случаев применения разных кардиоплегических растворов в группах.

Анализ лабораторных данных свидетельствует о том, что в предоперационном периоде у пациентов в группах 1 и 2 имела место более выраженная полиорганная недостаточность (ПОН) в сравнении с показателями пациентов из группы 3. Исходно в наибольшей степени маркеры ПОН были изменены в группе больных, получавших даптомицин в комбинации с другими АБП (группа 2). В послеоперационном периоде различий в группах по выраженности ПОН не выявлено. Таким образом, учитывая то, что в группах, где применялся даптомицин, были более тяжелые больные, можно предположить более позитивный эффект препарата наблюдается у пациентов с выраженной ПОН.

Данное исследование имеет ограничения: во-первых, в связи с тем, что отбирались все пациенты с ИЭ, получавшие даптомицин за четырехлетний промежуток времени, группы больных не являются строго однородными, в группах 1 и 2 преобладают па-

циенты со вторичным ИЭ и с более тяжелым функциональным классом; во-вторых, пациенты поступали на стационарное лечение с разным сроком развития ИЭ, различной степенью выраженности сердечной и полиорганной недостаточности и на фоне разной ранее проводимой терапией, включая антибиотикотерапию; в третьих, на госпитальном этапе пациенты получали разные типы медицинских вмешательств в группе 2; вместе с даптомицином больные получали различные АБП, так же различные АБП применялись в группе 3. Таким образом, эффект применения даптомицина изучен на разнородной группе пациентов, однако, авторы не ставили задачей определить существенное влияние даптомицина на выживаемость пациентов и на количество жизнеугрожающих осложнений в группах. Более реальной выглядела цель выявить исходные различия

в группе пациентов, которым назначали даптомицин, и в группах, получавших другие АБП, а так же определить периоперационную динамику лабораторных показателей в них.

Выводы

1. Применение даптомицина в периоперационной терапии пациентов с инфекционным эндокардитом сопровождалось высоким процентом результатов с положительным эффектом лечения;

2. У хирургических пациентов с инфекционным эндокардитом, сопровождающимся выраженной полиорганной недостаточностью, применение даптомицина оправдано и способствует нормализации лабораторных показателей.

Список литературы

1. Гельфанд Е.Б., Целенжапов Е.Ц., Карабак В.И. и др. Эффективность меропенема в лечении абдоминального сепсиса у хирургических больных. Антибиотики и химиотерапия, 2000; 45: 5: 27–32.
2. Дехнич А.В., Данилов А.И. Даптомицин: обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2010; 12:4: 295–313.
3. Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. Микробиологический мониторинг в кардиохирургическом стационаре - опыт за 10 лет. Бюллетень НИЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания 2012; 13:5: 68-76.
4. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. Инфекции в ОРИТ в России: результаты национального мультицентрового исследования. Клиническая микробиология антимикробной химиотерапии, 2011; 13:4: 294 – 303.
5. Попов Д.А. Послеоперационные инфекционные осложнения в кардиохирургии. Анналы хирургии 2013; 5: 15– 21.
6. Тюрин В.П., Сердюк И.Е., Кушенко И.П., Лашенкова Н.Н., Гайдукова И.А. Роль и место даптомицина в терапии инфекционного эндокардита. Клиническая медицина 2012; 90: 4: 63-6.
7. Сидоренко С.В., Резван С.П. и др. Сравнительная оценка меропенема и других антибиотиков в отношении возбудителей нозокомиальных инфекций. Антибиотики и химиотерапия 1998; 43:1: 4– 14.
8. Котова Е.О., Караулова Ю.Л., Борисов И.А., Ежова Л.Г. Эффективность и безопасность даптомицина в лечении грамположительных инфекций, включая инфекционный эндокардит. Клиническая фармакология и терапия 2013; 22:2: 67– 73.
9. Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Стецюк О.У., Розенсон О.Л. Проблема выбора карбапенемных антибиотиков. Клиническая фармакология и терапия 1997; 6: 4: 59– 62.
10. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты: руководство. М: ГЭОТАР–Мед 2012; 368.
11. Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. М 1997; 148.
12. Сейидов В.Г., Андриков Б.Г. Современная этиотропная диагностика и рациональная антибактериальная тера-

References

1. Gel'fand E.B., Tselenzhapov E.Ts., Karabak V.I. et al. Meropenem effective in treatment of abdominal sepsis in surgical patients. *Antibiotiki i khimioterapiia*, 2000; 45: 5: 27–32. - (in Russ.).
2. Dekhnic A.V., Danilov A.I. Overview of pharmacological, clinical and microbiological parameters. *Klinicheskaiia mikrobiologiia i antimikrobnaiia khimioterapiia*, 2010; 12:4: 295–313. - (in Russ.).
3. Popov D.A., Vostrikova T.Iu. Microbiological monitoring in cardio surgical department – 10 years practice. *Biulleten' NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN Serdechno-sosudistyie zabolevaniia* [Bulletin of A.N. Bakulev NTSSK. Cardiovascular diseases], 2012; 13: 5: 68-76. - (in Russ.).
4. Rudnov V.A., Bel'skii D.V., Dekhnic A.V. Infections in intensive therapy and reanimatology: results of national multicentral research. *Klinicheskaiia mikrobiologiia antimikrobnaii khimioterapii*, 2011; 13:4: 294–303. - (in Russ.).
5. Popov D.A. Postoperative infective complications in cardiosurgery. *Annaly khirurgii*, 2013; 5: 15–21. - (in Russ.).
6. Tiurin V.P., Serdiuk I.E., Kushenko I.P., Lashenkova N.N., Gaidukova I.A. Daptomycin's role and place in infective endocarditis therapy. *Klinicheskaiia meditsina*, 2012; 90: 4: 63-66. - (in Russ.).
7. Sidorenko S.V., Rezvan S.P. et al. Comparative evaluation of meropenem and other antibiotics against pathogens of nosocomial infections. *Antibiotiki i khimioterapiia*, 1998; 43: 1: 4–14. - (in Russ.).
8. Kotova E.O., Karaulova Iu.L., Borisov I.A., Ezhova L.G. The efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive infections, including infective endocarditis. *Klinicheskaiia farmakologiia i terapiia*, 2013; 22: 2: 67–73. - (in Russ.).
9. Strachunskii L.S., Kozlov R.S., Stetsiuk O.U., Rozenson O.L. Problem of choosing carbapenemic antibiotics. *Klinicheskaiia farmakologiia i terapiia*, 1997; 6: 4: 59–62. - (in Russ.).
10. Tiurin V.P. *Infektsionnye endokardity: Rukovodstvo* [Infective endocarditis: guidelines]. Moscow: GEOTAR–Med., 2012; 368. - (in Russ.).

- пия инфекционного эндокардита. Клиническая фармакология и терапия 2012; 21:3: 78-81.
13. Щека Д.В., Яковлев С.В. Современные особенности клинического течения и антибактериальной терапии стафилококкового инфекционно-го эндокардита. Клиническая фармакология и терапия 2008; 17:2: 32-36.
 14. Becky McCall. Sepsis Cure Rate With Daptomycin Up to 85%. 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). 2012 Apr 2. Posters 1844, 1845 and 1846.
 15. Byrne JG, Rezaei K, Sanchez JA, et al. Surgical Management of Endocarditis: The Society of Thoracic Surgeons Clinical Practice Guideline. Ann. Thorac. Surg., 2011; 91: 2012–19.
 16. Chirouze C., Athan E., Alla F., Chu V.H., et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Clinical Microbiology and Infection, 2013; 19:12: 1140–47.
 17. Delinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit. Care. Med, 2013; 41: 580–637.
 18. Fowler V.G. Jr , Boucher H.W., Corey G.R. et al. for the S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by Staphylococcus aureus. N. Engl. J. Med., 2006; 355: 653–65.
 19. Jung D., Rosek A., Okon M., Hancock R.E. Structural transition as determinants of the action of the calcium-dependent antibiotic daptomycin. Chem. Biol., 2004; 11:949–57.
 20. Kumar A, Zarychanski R, et al. Combination antimicrobial therapy yields improved survival compared to monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis. Critical Care Medicine, 2010; 38: 1773–85.
 21. Watkin R., Sandoe J. British society of antimicrobial chemotherapy (bsac) guidelines for the diagnosis and treatment of endocarditis: what the cardiologist needs to know. Heart (British Cardiac Society), 2012; 98:10: 757-759.
 22. Pfaller M.A., Sader H.S., Jones R.N. Evaluation of the in vitro activity of daptomycin against 19615 clinical isolates of Gram-positive cocci collected in North America hospitals(2002-2005). Diaga Microbial Infect. Dis., 2007; 55: 459–65.
 23. Rege S., Mohr J., Lamp K.C., Yoon M., Lindfield K.C. Safety of daptomycin in patients completing more than 14 days of therapy: results from the Cubicin® Outcomes Registry and experience. Int. J. Antimicrob. Agents, 2013; 41(5): 421–5.
 24. V. G. Mishalov, L. Yu. Markulan, A. A. Burka, S. M. Goyda, S.M. Vamush: Combined (cefepime and metronidazole) antibiotic therapy effectiveness in the treatment of complicated intra-abdominal infections. Ukraine surgery “VIT-A-POL”, 2014, 2:55.
 25. Wiseman L.R., Wagstaff A.J., Bergden R.N. et al. Meropenem. Review. Drugs, 1995; 50: 1: 73–101.
Поступила 29.01.2015
 11. Iakovlev S.V. *Klinicheskaja khimioterapija bakterial'nykh infektsii* [Clinical therapy of bacterial infections]. Moscow, 1997; 148. - (in Russ.).
 12. Seiidov V.G., Andriukov B.G. Modern causal diagnosis and rational antibiotic therapy of infective endocarditis. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*, 2012; 21:3: 78-81. - (in Russ.).
 13. Shcheka D.V., Iakovlev S.V. Modern clinical features and antibiotic treatment of staphylococcal infective endocarditis. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*, 2008: 17:2: 32-36. - (in Russ.).
 14. Becky McCall. Sepsis Cure Rate With Daptomycin Up to 85%. 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). 2012 Apr 2. Posters 1844, 1845 and 1846.
 15. Byrne JG, Rezaei K, Sanchez JA, et al. Surgical Management of Endocarditis: The Society of Thoracic Surgeons Clinical Practice Guideline. Ann. Thorac. Surg., 2011; 91: 2012–19.
 16. Chirouze C., Athan E., Alla F., Chu V.H., et al. Enterococcal endocarditis in the beginning of the 21st century: analysis from the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Clinical Microbiology and Infection, 2013; 19:12: 1140–47.
 17. Delinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit. Care. Med, 2013; 41: 580–637.
 18. Fowler V.G. Jr , Boucher H.W., Corey G.R. et al. for the S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by Staphylococcus aureus. N. Engl. J. Med., 2006; 355: 653–65.
 19. Jung D., Rosek A., Okon M., Hancock R.E. Structural transition as determinants of the action of the calcium-dependent antibiotic daptomycin. Chem. Biol., 2004; 11:949–57.
 20. Kumar A, Zarychanski R, et al. Combination antimicrobial therapy yields improved survival compared to monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis. Critical Care Medicine, 2010; 38: 1773–85.
 21. Watkin R., Sandoe J. British society of antimicrobial chemotherapy (bsac) guidelines for the diagnosis and treatment of endocarditis: what the cardiologist needs to know. Heart (British Cardiac Society), 2012; 98:10: 757-759.
 22. Pfaller M.A., Sader H.S., Jones R.N. Evaluation of the in vitro activity of daptomycin against 19615 clinical isolates of Gram-positive cocci collected in North America hospitals(2002-2005). Diaga Microbial Infect. Dis., 2007; 55: 459–65.
 23. Rege S., Mohr J., Lamp K.C., Yoon M., Lindfield K.C. Safety of daptomycin in patients completing more than 14 days of therapy: results from the Cubicin® Outcomes Registry and experience. Int. J. Antimicrob. Agents, 2013; 41(5): 421–5.
 24. V. G. Mishalov, L. Yu. Markulan, A. A. Burka, S. M. Goyda, S.M. Vamush: Combined (cefepime and metronidazole) antibiotic therapy effectiveness in the treatment of complicated intra-abdominal infections. Ukraine surgery “VIT-A-POL”, 2014, 2:55.
 25. Wiseman L.R., Wagstaff A.J., Bergden R.N. et al. Meropenem. Review. Drugs, 1995; 50: 1: 73–101.
Received 29.01.2015

Информация об авторах

1. Ковалев С.А. - д.м.н., проф. Руководитель Воронежского кардиохирургического центра. Главный внештатный кардиохирург Воронежской области. Заведующий кардиохирургическим отделением №2 БУЗ ВО ВОКБ№1. Проф. кафедры госпитальной хирургии. Врач высшей категории. Член Российской ассоциации сердечно – сосудистых хирургов, Европейского общества сердечно – сосудистых хирургов, Общества кардио – торакальных хирургов (США). E-mail: sakovalev61@gmail.com;
2. Грязнов Д.В. - к.м.н., доц. кафедры госпитальной хирургии, врач сердечно-сосудистый хирург высшей категории, член Российской ассоциации сердечно – сосудистых хирургов. Ведущий специалист отделения хирургии врожденных и приобретенных пороков сердца БУЗ ВО ВОКБ№1. E-mail: dgrayznov@hotmail.com;
3. Колмыков Е.А. - клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии по специальности «сердечно-сосудистая хирургия». E-mail: eakvrn@gmail.com;
4. Заватский С.В. - врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения №1 БУЗ ВО ВОКБ№1. E-mail: zavatskysv@gmail.com;
5. Симонова О.А. - клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии по специальности «сердечно-сосудистая хирургия». E-mail: panteradoc666@gmail.com.

Information about the Authors

1. Kovalev S. - MD, Prof. of Hospital Surgery Chair N.N. Burdenko Voronezh State Medical University. The Head of Cardiac Surgery Department №1, The Head of Voronezh Cardiac Surgery Center, Chief Cardiovascular Surgeon of Voronezh Region. E-mail: sakovalev61@gmail.com;
2. Griaznov D. - PhD, Assistant Prof. of Hospital Surgery Chair N.N. Burdenko Voronezh State Medical University. Cardiovascular Surgeon of Department of Cardiac Surgery №1 of Voronezh State Regional Clinical Hospital. E-mail: dgrayznov@hotmail.com;
3. Kolmykov E. - clinical intern of Hospital Surgery Chair N.N. Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: eakvrn@gmail.com;
4. Zavatskiy S. - cardiovascular Surgeon of Department of Cardiac Surgery №1 Voronezh State Regional Clinical Hospital. E-mail: zavatskysv@gmail.com;
5. Simonova O. - clinical intern of Hospital Surgery Chair N.N. Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: panteradoc666@gmail.com.