

ЦЕФТАРОЛИНА ФОСАМИЛ В ТЕРАПИИ СТАФИЛОКОККОВОГО ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Паценко М.Б.¹, Тюрин В.П.², Платов С.Е.*¹,
Бровко Л.Е.¹, Стойка В.М.¹

¹ ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневецкого» МО РФ, Красногорск

² Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 616.126/.9/981.25-085
DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.69.94.029

Резюме. Представлено клиническое наблюдение успешного лечения инфекционного эндокардита, вызванного метициллинрезистентным эпидермальным стафилококком (MRSE) цефтаролином фосамил, представителем 5 поколения цефалоспоринов. На фоне коморбидности в виде ишемической болезни сердца, стентирования передней межжелудочковой артерии и неалкогольного цирроза печени достигнуто излечение, без прогрессирования сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, цефтаролина фосамил, MRSE, эхокардиография.

XXI век ознаменовался дальнейшим ростом резистентности стафилококка к антибактериальным препаратам. При изучении 22 тыс. изолятов возбудителей, взятых на всех континентах частота выделения резистентного золотистого стафилококка колебалась от 30% в Европе до 49,3% в Северной Америке [14]. По данным Российского многоцентрового исследования «Маэстро» наиболее частым возбудителем инфекционного эндокардита был *Staphylococcus aureus* – у 45,9% больных [1]. Проблема антибиотикорезистентности данного микроорганизма выходит на первый план в связи с сохраняющейся высокой летальностью при данном заболевании. Метициллинрезистентными были до 40% штаммов золотистого стафилококка. В США метициллин – резистентный золотистый стафилококк ежегодно приводил к развитию более 80 тыс. инвазивных инфекций и 11 тыс. смертей [19]. Проблема терапии стафилококковых инфекций разрешилась в некоторой степени после создания даптомицина – первого представителя нового класса липопептидов. Применение даптомицина при стафилококковом ИЭ в дозе 6 мг/кг массы тела позволило

CEFTAROLINE FOSAMIL IN THE TREATMENT OF STAPHYLOCOCCAL INFECTIVE ENDOCARDITIS

Paценко М.Б.¹, Tyurin V.P.², Platov S.E.*¹, Brovko L.E.¹, Stojka V.M.¹

¹ FBU "3 Central military clinical hospital. AA Vishnevsky," Russian defense Ministry, Krasnogorsk

² Federal State Public Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Abstract. A clinical case of successful treatment of infectious endocarditis caused by methicillin-resistant epidermal *Staphylococcus* (MRSE) with ceftarolin fosamil, a representative of the 5th generation of cephalosporins, is presented. Against the background of comorbidity in the form of coronary heart disease, stenting of the anterior interventricular artery and non-alcoholic cirrhosis of the liver, a cure was achieved without progression of concomitant diseases.

Keywords: infective endocarditis, ceftarolin fosamil, MRSE, echocardiography.

достичь успеха в 83% случаев. При увеличении дозы даптомицина до 8 мг/кг эффективность возрастала до 86% при левостороннем ИЭ и 91% при правостороннем ИЭ [7]. Учитывая его высокую эффективность, даптомицин был включён в Европейские и Американские рекомендации по диагностике и лечению инфекционного эндокардита 2015 г. [9; 12]. Широкое применение даптомицина довольно быстро привело к появлению даптомицин – резистентных штаммов стафилококка. Он также неэффективен при инфекции кровотока, вызванной легочной патологией.

Вошедший в клиническую практику несколько позже, в 2010 г. цефтаролина фосамил, пролекарство цефтаролина, является цефалоспориновым антибиотиком V поколения с мощной бактерицидной грамположительной активностью. В 2012 г. цефтаролина фосамил зарегистрирован в России и Европейском Союзе как цефалоспорин с анти-MRSA активностью. Показаниями к применению при регистрации были внебольничная пневмония и осложненные инфекции мягких тканей, что обеспечивало его быструю регистрацию. Препарат эффективен против грамположительных кокков

(пневмококк, стафилококк) и некоторых грамотрицательных возбудителей: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и др.

В доступной литературе мы нашли информацию по применению Цефтаролина фосамил у 125 больных ИЭ стафилококковой этиологией. Обычно его назначали 2 или 3 рядом после безуспешного применения ванкомицина, линезолида или даптомицина. Подробные сведения приведены по 71 пациенту с указанием этиологии и исхода заболевания. Основным этиологическим фактором были MRSA, реже MRCoNS, более редкими причинами заболевания были VISA и DNSSA (даптомицин нечувствительный золотистый стафилококк). Цефтаролин преимущественно назначали в дозе 600 мг 2 раза в сутки внутривенно, а у четверти больных – 3 раза в сутки. Переносимость препарата была хорошей. Летальность составила 25,4% [Casarao A., et al., 2014; Tatlevin P., et al., 2014; Lin J.C., et al., 2012; Jangsma K., et al., 2013].

В качестве примера успешного лечения цефтаролина фосамилем ИЭ, вызванного метициллинрезистентным *Staph. epidermidis*, приводим следующее наблюдение.

* e-mail: sergplatonov@yandex.ru

Больная 67 лет, заболела в первых числах января 2017 г., когда повысилась температура тела до 38,5° С, появились кашель с отделением небольшого количества вязкой серозной мокроты, ознобы, одышка в покое. 09.01.2017 г. госпитализирована с подозрением на пневмонию.

Из анамнеза известно, что 19 лет страдает гипертонической болезнью с повышением АД до 190/120 мм рт. ст. Постоянно принимает гипотензивные препараты, на фоне чего АД удерживается на уровне 130-140/70-80 мм рт. ст. ИБС, стенокардия напряжения ФК-2 диагностируется 10 лет. В сентябре 2016 г. выполнена операция ангиопластики и стентирование ПМЖВ. При ЭхоКГ патологии со стороны клапанного аппарата сердца перед операцией не выявляли. С 2000 г. диагностируется желчнокаменная болезнь. В 2004 г. выполнена эндоскопическая папилосфинктеротомия по поводу холедохолитиаза. С 2006 г. установлена неалкогольная жировая болезнь печени: цирроз, класс А по Чайлд-Пью. Сохраняется слабый цитолитический синдром, тромбоцитопения на уровне 80×10^9 л.

Состояние больной при поступлении относительно удовлетворительное. Правильного телосложения, повышенного питания. Частота дыхания 20 в мин. Перкуторно определяли притупление легочного звука в подлопаточных областях в обеих сторон. Там же выслушивалась крепитация. АД 135/90 мм рт. ст. Печень выступала на 2-3 см из-под края реберной дуги, безболезненная. При рентгенографии лёгких выявлена пневмоническая инфильтрация легочной ткани в С5, С8 и С9 сегментах обоих лёгких, свободной жидкости в плевральных полостях нет. Сердце в размерах не увеличено.

В анализах крови при поступлении: гемоглобин 122 г/л, лейкоциты $4,46 \times 10^9$ /л с палочкоядерным сдвигом до 16%; СОЭ 40 мм/час., тромбоцитопения 98×10^9 /л; протромбиновый индекс 55%; МНО 1,5; АЛТ 57,3 У/л; АСТ 66 У/л; креатинин 66,3 мкмоль/л. На фоне терапии: цилапанемом 2,0 г/сутки и левофлоксацином 500 мг/сутки достигнуто рентгенологическое разрешение пневмонии. При контрольной рентгенографии лёгких на 10 сутки госпитализации пневмоническая инфильтрация разрешилась. Однако сохранялась субфебрильная температура тела до 37,4° С, не находившая объяснения.

При аускультации сердца было обращено внимание на появление протодиастолического шума в точке Боткина-

Эрба, ранее отсутствовавшего. Выполненная ЭхоКГ: впервые установлена недостаточность аортального клапана с регургитацией 2 ст., неравномерное уплотнение створок аортального клапана с мелкими включениями кальция, гиперэхогенная округлая эхо-тень в теле некоронарной створки диаметром до 5 мм. Дополнительные, нежные эхосигналы с левожелудочковой стороны створок АК, две из которых – нитевидные, подвижные, длиной до 1,0 см. ФВ ЛЖ 51%. Заключение: вегетации на створках аортального клапана с наклоном к фрагментации.

В связи с предположением о наличии инфекционного эндокардита аортального клапана выполнены посевы крови на стерильность. В трех посевах крови, выделен метицилин-резистентный эпидермальный стафилококк (*MRSE*), несмотря на предшествующую антибактериальную терапию, устойчивый к оксациллину, меропенему и цефтриаксону и чувствительный к ванкомицину, мок-сифлоксацину и нетилмицину.

У больной диагностирован: Первичный стафилококковый (*MRSE*) инфекционный эндокардит, недостаточность аортального клапана 2 ст. НК-1-2 ст.

Больная осмотрена кардиохирургом, предложившим хирургическое лечение, от которого она отказалась. Назначена консервативная терапия ванкомицином. Однако на 2 сутки развилась аллергическая реакция по типу крапивницы. Ванкомицин отменен. Консилиумом врачей принято решение о продолжении лечения цефтаролина фосомилом. Препарат вводился внутривенно 600 мг 2 раза в сутки. Переносимость препарата была хорошей. На третьи сутки терапии цефтаролина фосомилом нормализовалась температура тела и стойко удерживалась до выписки из стационара. Прогрессирования печеночно-клеточной недостаточности, цитолитического синдрома и тромбоцитопении не отмечено.

В анализах крови: гемоглобин 133 г/л, лейкоциты $4,43 \times 10^9$ /л, палочкоядерный сдвиг до 2%; СОЭ 29 мм/час., тромбоциты 122×10^9 /л; протромбиновый индекс 72%; МНО 1,19; АЛТ 78 У/л; АСТ 67 У/л; креатинин 58,6 мкмоль/л.

При контрольной ЭхоКГ 20.02.2017 г. сохранялась регургитация 2 степени, достигнуто уплотнение вегетации некоронарной створки. Показатели воспалительных изменений общеклинических анализов крови регрессировали. СОЭ при выписке 23 мм/час., СРБ 3,4 МЕ/мл. Больная выписана через 6 недель успеш-

ной антибактериальной терапии в удовлетворительном состоянии.

В течение года состояние больной не ухудшилось. Температура тела не повышалась, сердечная недостаточность не прогрессировала. При контрольной эхокардиографии через год сохраняется недостаточность аортального клапана с регургитацией 2 ст, фиброз и мелкоочаговый кальциноз створок аортального клапана и области комиссур, свободный край створок умеренно деформирован, кальцинат в теле некоронарной створки (5 мм). Дополнительные эхосигналы в выносящем тракте левого желудочка не визуализировались, размеры камер сердца на прежнем уровне, ФВЛж – 53%. В анализах крови воспалительной реакции не отмечается: СОЭ 18 мм/час., СРБ 6,7 МЕ/мл. Таким образом, у больной достигнуто клинко-бактериологическое излечение от инфекционного эндокардита с формированием умеренной аортальной недостаточности. Прогрессирования печеночно-клеточной недостаточности и тромбоцитопении не выявлено.

Своевременная диагностика и адекватная антимикробная терапия – фундамент успешного лечения больных ИЭ. Для тяжелых инфекций кровотока, вызванных *MRSA* и *MRSE*, а также *VISA* и *DNSSA*, теперь доступны новые терапевтические возможности: наряду с даптомицином хорошо зарекомендовал себя и цефтаролина фосамил. Демонстрация клинического случая является еще одним подтверждением его эффективности при метициллинрезистентных штаммах стафилококка и хорошей переносимости. Цефтаролина фосамил – новый цефалоспорин 5 поколения для лечения различных форм стафилококкового инфекционного эндокардита. Цефтаролин хорошо переносится пациентами. В нашем наблюдении у пациентки с циррозом печени класс А по Чайлд-Пью не отмечено какой-либо отрицательной динамики, в том числе при отдаленном обследовании.

Таким образом, приведенное нами сообщение и литературные данные о высокой эффективности цефтаролина фосомил в достижении выздоровления у 74,6% больных инфекционным эндокардитом, вызванного резистентными штаммами стафилококка демонстрируют эффективность его использования для лечения больных стафилококковым ИЭ (*MRSA*, *MRSE*, *VISA*, *DNSSA*), в том числе у полиморбидных больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Данилов А.И. Разработка подходов к оптимизации антимикробной терапии инфекционного эндокардита на основе анализа реальной практики ведения пациентов в Российской Федерации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2018. — 24 с. [Danilov AI. Razrabotka podkhodov k optimizatsii antimikrobnoi terapii infektsionnogo endokardita na osnove analiza real'noi praktiki vedeniya patsientov v Rossiiskoi Federatsii. [dissertation abstract] Moscow; 2018. 24 p. (In Russ).]
2. Arshad S, Huang V, Hartman P, Perri MB, Moreno D, Zervos MJ. Ceftaroline fosamil monotherapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a comparative clinical outcomes study. *Int J Infect Dis.* 2017;57:27-31. doi: 10.1016/j.ijid.2017.01.019.
3. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O'Gara P, Taubert KA; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a Scientific Statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132(15):1435-1486. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296.
4. Baxi SM, Chan D, Jain V. Daptomycin non-susceptible, vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* endocarditis treated with ceftaroline and daptomycin: case report and brief review of the literature. *Infection.* 2015;43(6):751-754. doi: 10.1007/s15010-015-0763-0.
5. Casapao AM, Davis SL, Barr VO, Klinker KP, Goff DA, Barber KE, Kaye KS, Mynatt RP, Molloy LM, Pogue JM, Rybak MJ. Large retrospective evaluation of the effectiveness and safety of ceftaroline fosamil therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2541-2546. doi: 10.1128/AAC.02371-13.
6. Nigo M, Diaz L, Carvajal LP, Tran TT, Rios R, Panesso D, Garavito JD, Miller WR, Wanger A, Weinstock G, Munitz JM, Arias CA, Chambers HF. Ceftaroline-resistant, daptomycin-tolerant, and heterogeneous vancomycin-intermediate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(3):e01235-16. doi: 10.1128/AAC.01235-16.
7. Dohmen PM, Guleri A, Capone A, Utili R, Seaton RA, González-Ramallo VJ, Pathan R, Heep M, Chaves RL. Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from a European registry. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(4):936-942. doi: 10.1093/jac/dks467.
8. Fabre V, Ferrada M, Buckel WR, Avdic E, Cosgrove SE. Ceftaroline in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole for salvage therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(2):ofu046. doi: 10.1093/ofid/ofu046.
9. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, lung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-3128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319.
10. Ho TT, Cadena J, Childs LM, Gonzalez-Velez M, Lewis JS 2nd. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(5):1267-1270. doi: 10.1093/jac/dks006.
11. Jongasma K, Joson J, Heidari A. Ceftaroline treatment of concomitant methicillin-resistant and daptomycin-non-susceptible *Staphylococcus aureus* infective endocarditis and osteomyelitis: case report. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(6):1444-1445. doi: 10.1093/jac/dkt009.
12. Destache CJ, Guervil DJ, Kaye KS. Gram-positive infective endocarditis treated with Ceftaroline fosamil: CAPTURE study experience. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(5): 644-649. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.01.014.
13. Lin JC, Aung G, Thomas A, Jahng M, Johns S, Fierer J. The use of ceftaroline fosamil in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis and deep-seated MRSA infections: a retrospective case series of 10 patients. *J Infect Chemother.* 2013;19(1): 42-49. doi: 10.1007/s10156-012-0449-9.
14. Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Tygecycline activity tested against antimicrobial resistant surveillance subsets of clinical bacteria collected worldwide. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76(2):217-221. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.009.
15. Sakoulas G, Nonejuie P, Nizet V, Pogliano J, Crum-Cianflone N, Haddad F. Treatment of high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis* endocarditis with daptomycin plus ceftaroline. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(8):4042-4045. doi: 10.1128/AAC.02481-12.
16. Scott LJ, Frampton JE. Ceftaroline fosamil: a guide to its use in complicated skin and soft tissue infections and community-acquired pneumonia in the EU. *Drugs Ther Perspect.* 2015;31:9-16. doi: 10.1007/s40267-014-0174-9.
17. Sundaragiri PR, Vallabhajosyula S, Haddad TM, Esterbrooks DJ. Tricuspid and mitral endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* exhibiting vancomycin-creep phenomenon. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015211974. doi: 10.1136/bcr-2015-211974.
18. Tattevin P, Boutoille D, Vitrat V, Van Grunde-rbeeck N, Revest M, Dupont M, Alfandari S, Stahl JP. Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftaroline: a multicentre observational study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(7):2010-2013. doi: 10.1093/jac/dku085.
19. Zasowski EJ, Trinh TD, Claelys KC, Casapao AM, Sabagha N, Lagnf AM, Klinker KP, Davis SL, Rybak MJ. Multicenter observational study of Ceftaroline fosamil for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(2):e02015-16. doi: 10.1128/AAC.02015-16.