

## ОБЗОРЫ

УДК 616.126-002-08

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.6 EDN: DMFAUB

### НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ

© Сливкин М.Д.<sup>1</sup>, Данилов А.И.<sup>1</sup>, Стакхнев Е.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>Краевая клиническая больница им. профессора С.И. Сергеева, Россия, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9

#### *Резюме*

**Цель.** Осветить потенциальную проблему развития нефротоксичности при назначении antimикробной терапии пациентам с инфекционным эндокардитом.

**Методика.** На основании проведенных исследований представлены данные, свидетельствующие о риске развитии нефротоксичности, при назначении стандартных схем antimикробной терапии пациентам с инфекционным эндокардитом.

**Результаты.** Проблема инфекционного эндокардита актуальна во многих странах мира. Согласно данным зарубежных исследований, заболеваемость инфекционным эндокардитом составляет 3-10 случаев на 100 тыс. человек в год. Наиболее частыми комбинациями antimикробных препаратов при ведении пациентов с инфекционным эндокардитом являются сочетания β-лактамных антибиотиков и гликопептидов с аминогликозидами I и II поколения.

**Заключение.** В условиях того, что пациенты с инфекционным эндокардитом имеют потенциально полиорганическую недостаточность, в том числе почечную, назначение стандартных схем antimикробной терапии способствует высокому риску развития нефропатии. Подтверждением этому служит тот факт, что в последнее время в медицинской литературе появляются все больше работ, согласно которым доказываются эффективность и снижение риска возникновения нефротоксичности при применении потенциально более безопасных комбинаций.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, нефротоксичность, стандартные схемы antimикробной терапии, альтернативные схемы antimикробной терапии

### NEPHROTOXICITY OF ANTIMICROBIAL THERAPY IN PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS AND POTENTIAL POSSIBILITIES OF ITS PREVENTION

Slivkin M.D.<sup>1</sup>, Danilov A.I.<sup>1</sup>, Stakhnev E.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital named after Professor S.I. Sergeev, 9, Krasnodarskaya St., 680009, Khabarovsk, Russia

#### *Abstract*

**Objective.** To highlight the potential problem of developing nephrotoxicity when prescribing antimicrobial therapy to patients with infectious endocarditis.

**Methods.** Based on the conducted studies, data are presented indicating the risk of developing nephrotoxicity when prescribing standard antimicrobial therapy regimens to patients with infectious endocarditis.

**Results.** The problem of infectious endocarditis is relevant in many countries of the world. According to foreign studies, the incidence of infectious endocarditis is 3-10 cases per 100,000 people per year. The most common combinations of antimicrobial drugs in patients with infectious endocarditis are combinations of beta-lactam antibiotics and glycopeptides with first and second generation aminoglycosides.

**Conclusions.** Given that patients with infectious endocarditis have potentially multiple organ failure, including renal failure, the appointment of standard antimicrobial therapy regimens contributes to a high

risk of developing nephropathy. This is confirmed by the fact that recently more and more works have appeared in the medical literature, according to which the effectiveness and reduction of the risk of nephrotoxicity have been proven when using potentially safer combinations.

**Keywords:** infective endocarditis, nephrotoxicity, standard antimicrobial therapy regimens, alternative antimicrobial therapy regimens

## Введение

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) актуальна во многих странах мира. Согласно данным зарубежных исследований, заболеваемость ИЭ составляет 3-10 случаев на 100 тыс. человек в год. Несмотря на проведение современных методов диагностики, установленные алгоритмы проведения бактериологического исследования крови, использование схем рациональной антимикробной терапии (АМТ), летальность при ИЭ остается высокой, составляя более 20% [7, 9].

В этиологической структуре ИЭ ведущую роль традиционно играют грамположительные микроорганизмы. Среди них наиболее часто выделяют *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, коагулазонегативный стафилококк и *Enterococcus* spp. Вместе с тем, в последние годы отмечается рост резистентности большинства возбудителей ИЭ к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике [1, 5]. Наиболее общей тенденцией в демографии последних десятилетий, является старение населения и увеличение доли лиц пожилого возраста, для которых сопутствующие заболевания становятся причиной снижения резистентности организма к инфекциям, а расширение спектра проводимых инвазивных диагностических и лечебных манипуляций повышает риск развития бактериемии и ИЭ. Кроме того, у данных пациентов сопутствующая соматическая патология может предрасполагать к увеличению рисков развития нежелательных реакций при назначении АМТ [6, 14].

Высокие цифры смертности при ИЭ во многом обусловлены развитием потенциальных осложнений, среди которых наиболее часто отмечаются развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, тромбоэмбolicкие проявления, развитие инфекционных аневризм, а также поражение внутренних органов различной локализации. В связи с этим, выбор рациональных с точки зрения эффективности и безопасности антимикробных препаратов имеет принципиальное значение [2, 12].

## Проблема потенциального развития нефротоксичности при назначении антимикробной терапии у пациентов с инфекционным эндокардитом

В соответствии с существующими рекомендациями, назначение АМТ пациентам с ИЭ должно носить этиотропную направленность. При этом, в подавляющем большинстве случаев следует отдавать предпочтение комбинированному характеру АМТ [3, 11]. Согласно данным, указанным в разработанных рекомендациях, наиболее частыми комбинациями антимикробных препаратов при терапии пациентов с ИЭ являются сочетания β-лактамных антибиотиков и гликопептидов с аминогликозидами I и II поколений, что существенно увеличивает риски развития потенциальной нефротоксичности [1, 11].

Особенностью АМТ у пациентов с ИЭ в настоящее время является длительное (в случае поражения протезированных клапанов может достигать 8 недель) применение больших доз антимикробных препаратов. При этом гораздо более предпочтительным является применение препаратов с бактерицидной активностью, что во многом суживает их арсенал выбора для назначения рациональной АМТ [11]. Согласно данным многоцентрового исследования МАЭСТРО, в структуре факторов риска ИЭ в Российской Федерации преобладают инъекционная наркомания и приобретенный порок сердца. Это подтверждается современными зарубежными данными, согласно которым имеет место тенденция к увеличению числа случаев ИЭ, развивающихся на фоне инъекционной наркомании, а также случаев вторичного ИЭ, что в свою очередь дополнительно способствует увеличению риска изначально имеющейся нефропатии [2].

На заболеваемость ИЭ оказывают влияние социально-бытовые условия жизни населения. Негативные факторы в образе жизни, обуславливая устойчивую асоциальность определенной категории пациентов и их низкую приверженность к лечению имеющейся патологии, крайне негативно сказываются на общем состоянии этих пациентов, что также способствуют существенному увеличению риска развития нефротоксичности АМТ у пациентов с ИЭ [8, 10].

Факторами риска развития патологии почек на фоне применения антибактериальных препаратов являются индивидуальные особенности пациента (мужской пол, возраст более 65 лет, избыточная масса тела, генетическая предрасположенность к поражению почек, аллергические реакции в

анамнезе), а также наличие некоторых заболеваний (фоновые болезни почек, сахарный диабет) и ряд других состояний [4].

В современных рекомендациях, касающихся вопросов ведения пациентов с ИЭ, отмечено, что в случае развития инфекционного процесса, не поддающегося контролю при назначении АМТ, необходимо прибегать к хирургическому лечению. Вместе с тем, многие отечественные специалисты призывают подходить к решению данного вопроса достаточно взвешенно, учитывая, что качество жизни терапевтически пролеченных пациентов значительно выше по сравнению с пациентами, перенесших оперативное вмешательство на клапанном аппарате сердца и вынужденных впоследствии получать непрямые антикоагулянты. Кроме того, хирургическое лечение в подобных условиях далеко не всегда способствует улучшению прогноза, в том числе и за счет риска развития полиорганной недостаточности, включая изменения со стороны почек [1].

### **Снижение рисков развития нефротоксичности при назначении антимикробной терапии у пациентов с инфекционным эндокардитом**

Согласно данным современных исследований, назначение рациональных схем АМТ пациентам с ИЭ способствует снижению летальности и излечению с минимальными анатомическими изменениями клапанов сердца [2]. С учетом увеличения частоты развития бактериемии, вызванной метициллино-резистентными штаммами стафилококков, а также потенциальной нефротоксичности гликопептидов и аминогликозидов, проведено достаточно большое количество исследований, в ходе которых изучался вопрос сравнения стандартной схемы (ванкомицин + гентамицин) и даптомицина. Согласно результатам подавляющего большинства этих исследований, даптомицин не уступает по эффективности стандартной схеме и его назначение при бактериемии, вызванной метициллино-резистентными штаммами стафилококков, является оправданным. Дополнительными его преимуществами являются более быстрый бактерицидный эффект по сравнению с ванкомицином и отсутствие нефротоксичности [3, 14].

Подтверждением актуальности разработки и внедрения в клиническую практику новых схем АМТ при ИЭ служит тот факт, что в последнее время в медицинской литературе все больше появляются работ, согласно которым доказываются эффективность и снижение риска возникновения нежелательных лекарственных реакций при применении потенциально более безопасных комбинаций, прежде всего комбинации ампициллина с цефтриаксоном в отношении *Enterococcus faecalis* [13].

Еще одной, исследуемой в настоящее время схемой, позволяющей снизить риски развития нефротоксичности, является возможность применения линезолида, необладающего выраженным нефротоксическим действием. Вместе с тем, бактериостатическое действие данного препарата, не позволяет в полной мере считать его адекватной заменой при ИЭ бактерицидным антибиотикам.

### **Заключение**

С появлением современных препаратов практические врачи получили возможность проведения эффективной АМТ. Вместе с тем, появление полирезистентных возбудителей, а также предшествующее острой инфекции поражение внутренних органов, существенно ограничивает выбор препаратов и увеличивает риски развития неблагоприятного прогноза. Принимая во внимание, что длительность АМТ пациентов с ИЭ может достигать 8 недель, представляется необходимым организация динамического контроля показателей, отражающими безопасность назначенной терапии.

Использование современных схем АМТ в совокупности с контролем функции почек потенциально может позволить в значительной степени снизить риск развития лекарственно-индукрованных нарушений функции почек. Учитывая вышеизложенные факты, крайне актуальным является то, что данные современных фармакоэпидемиологических исследований могут быть использованы в управлении здравоохранением, в частности при разработке программ использования лекарственных средств, направленных на повышение качества терапии.

### **Литература (references)**

1. Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №4. – С. 113-117. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Lymets L.L. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2018. – V.17, N4. – P. 113-117. (in Russian)]

2. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т.62, №1-2. – С. 7-11. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Deknich A.V. *Antibiotiki i himioterapiya. Antibiotics and chemotherapy.* – 2017. – V.62, N1-2. – P. 7-11. (in Russian)]
3. Данилов А.И., Сливкин М.Д., Фоминых С.Г., Шукиль Л.В. Обзор Российских рекомендаций по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №4. – С. 153-157. [Danilov A.I., Slivkin M.D., Fomin S.G., Shukil L.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical academy.* – 2022. – V.21, N4. – P. 153-157. (in Russian)]
4. Казаков Р.Е., Городецкая Г.И., Арчвадзе Р.В. и др. Особенности развития токсической нефропатии при проведении антибиотикотерапии // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2023. – Т.13, №4. – С. 531-539. [Kazakov R.E., Gorodetskaya G.I., Archvadze R.V. i dr. *Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennyh sredstv.* Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medical devices. Regulatory research and expertise of medicines. – 2023. – V.13, N4. – P. 531-539. (in Russian)]
5. Чипигина Н.С., Белостоцкий А.В. Инфекционный эндокардит: изменение предрасполагающих факторов и эволюция возбудителей // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – Т.9, №4. – С. 242-250. [Shipigina N.S. Belostockij A.V. *Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej.* Heart: journal for medical practitioners. – 2010. – V.9, N4. – P. 242-250. (in Russian)]
6. Ambrosioni J., Hernandez-Meneses M., Téllez A., Pericás J. et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century // Current Infectious Disease Reports. – 2017. – N5 (19). – P. 21.
7. Dayer M.J., Jones S., Prendergast B. et. al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis // Lancet. – 2015. – V.385. – P. 1219-1228.
8. Chambers J., Sandoe J., Ray S., Prendergast B. et. al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group // Heart. – 2014. – V.100. – P. 524-527.
9. Erichsen P., Gislason G.N., Bruun N.E. et. al. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994-2011 // European Journal of Internal Medicine. – 2016. – V.35. – P. 95-99.
10. Erwin J.P., Otto C.M. Infective endocarditis: old problem, new guidelines and still much to learn // Heart. – 2014. – V.100, N13. – P. 996-998.
11. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et. al. 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) // European Heart Journal. – 2015. – V.36 (44). – P. 3075-3128.
12. Fukuda W., Daitoku K., Minakawa M. et. al. Management of infective endocarditis with cerebral complications // Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2014. – V.20, N3. – P. 229-236.
13. Munita J.M., Arias C.A., Murray B.E. et. al. Enterococcus faecalis infective endocarditis: is it time to abandon aminoglycosides? // Clinical Infectious Diseases. – 2013. – V.56, N9. – P. 1269-1272.
14. Thuny F., Grisoli D., Collart F. et. al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives // Lancet. – 2012. – V.379. – P. 965-975.

### Информация об авторах

*Сливкин Максим Дмитриевич* – врач-клинический фармаколог ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер». E-mail: maksonlongboy1994@gmail.com

*Данилов Андрей Игоревич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

*Стажнев Евгений Юрьевич* – кандидат медицинских наук, врач-уролог КГБУЗ «Краевая клиническая больница им. профессора С.И. Сергеева». E-mail: stachrol@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.02.2025

Принята к печати 20.03.2025