

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА: СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

А.А. Клименко^{1,2}, Е.О. Зайнутдинова¹, М.О. Анищенко¹, Н.А. Демидова^{1,2}, В. Мориц¹, Н.С. Чипигина¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, Ленинский пр-кт, 8

Контакты: Наталья Александровна Демидова ndemidova03@gmail.com

Инфекционный эндокардит, несмотря на прогресс в подходах к терапии, остается тяжелым жизнеугрожающим заболеванием с высоким уровнем летальности. Рост резистентности к антибиотикам, а также способность микроорганизмов формировать биопленки осложняют лечение болезни. Имеющиеся рекомендации подчеркивают необходимость раннего начала эмпирической антибактериальной терапии сразу после взятия крови на бактериологическое исследование с последующей коррекцией в зависимости от выявленной чувствительности микроорганизмов. Применяются комбинации внутривенных форм бактерицидных антибиотиков широкого спектра действия, эффективных в отношении бактерий в составе биопленок. В литературе активно обсуждается вопрос перехода от внутривенных форм антибактериальных препаратов к амбулаторной пероральной антибактериальной терапии. Ключевые проблемы в лечении инфекционного эндокардита на современном этапе – толерантность микроорганизмов, способных образовывать биопленки, к проводимому лечению и рост антибиотикорезистентности. Для улучшения исходов инфекционного эндокардита необходимы совершенствование микробиологической диагностики, внедрение новых терапевтических стратегий и соблюдение клинических рекомендаций. Следует учитывать индивидуальные характеристики пациента, особенности возбудителя, имеющиеся факторы риска. Совокупное действие антибактериальных препаратов, как «традиционных», так и «новых», а также применение препаратов, не относящихся к группе антибактериальных, возможно позволят значительно увеличить выживаемость и уменьшить количество осложнений у пациентов с инфекционным эндокардитом.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, резистентность к антибактериальным препаратам, биопленка, антибактериальная терапия, метициллин-резистентный стафилококк, метициллин-чувствительный стафилококк, пероральная ступенчатая терапия инфекционного эндокардита, телеванцин, далбаванцин, цефтаролин, фаготерапия, гипербарическая оксигенотерапия

Для цитирования: Клименко А.А., Зайнутдинова Е.О., Анищенко М.О. и др. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита: современные направления и перспективы. Клиницист 2025;19(2):47–60.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-2-K742>

Antibacterial therapy for infective endocarditis: current approaches and prospects

A.A. Klimentko^{1,2}, E.O. Zainutdinova¹, M.O. Anishchenko¹, N.A. Demidova^{1,2}, V. Morits¹, N.S. Chipigina¹

¹N.I. Pirogov National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Prospekt, Moscow 117049, Russia

Contacts: Natalia Aleksandrovna Demidova ndemidova03@gmail.com

Despite the progress in treatment approaches, infective endocarditis remains a severe life-threatening disease with high mortality rate. Growing antibiotic resistance, as well as the ability of microorganisms to form biofilms, complicate the treatment of this disease. The available guidelines emphasize the need for early initiation of empirical antibiotic therapy immediately after blood sampling for bacteria culture test, followed by correction depending on the sensitivity of microorganisms. Combinations of intravenous broad-spectrum bactericidal antibiotics effective against bacteria in biofilms are used. The issue of switching from intravenous forms of antibiotics to outpatient oral therapy is actively

discussed in literature. The key problems in treatment of infective endocarditis at the present stage are the tolerance of microorganisms capable of forming biofilms to ongoing treatment and the growth of antibiotic resistance. Improved microbiological diagnostics, introduction of new therapeutic strategies, and compliance with clinical guidelines are necessary to improve outcomes of infective endocarditis. Individual characteristics of the patient, characteristics of the pathogen, and possible risk factors should be taken into account. The combined effect of antibacterial drugs, both "traditional" and "new", as well as the use of drugs that do not belong to the antibacterial group, may significantly increase survival and reduce the number of complications in patients with infective endocarditis.

Keywords: infective endocarditis, antibiotic resistance, biofilms, antibacterial therapy, methicillin-resistant staphylococci, methicillin-sensitive staphylococci, oral step-down therapy of infective endocarditis, televancin, dalbavancin, ceftaroline, phage therapy, hyperbaric oxygen therapy

For citation: Klimenko A.A., Zainutdinova E.O., Anishchenko M.O. et al. Antibacterial therapy for infective endocarditis: current approaches and prospects. *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(2):47–60. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-2-K742>

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — инфекционно-воспалительное сердечно-сосудистое заболевание, обусловленное прямой инвазией микроорганизмами (бактериями, грибами) эндокарда клапанных структур, поверхностей искусственных материалов, располагающихся на пути тока крови (протеза клапанов, внутрисердечных устройств) или, реже, — пристеночного эндокарда с развитием полипозно-язвенных изменений пораженных структур сердца с их функциональной недостаточностью. Заболевание протекает с системным воспалением, бактериемией, прогрессирующей сердечной недостаточностью, кардиогенными эмболиями и иммунокомплексными внесердечными поражениями [1]. Заболеваемость ИЭ варьирует от 46,3 до 150 случаев на 1 млн жителей в год, увеличиваясь с возрастом (у лиц старше 50 лет — 150, старше 80—220 случаев на 1 млн человек) [2, 3].

Являясь угрожающим жизни заболеванием, ИЭ был неизлечим до начала применения антибиотиков. После введения в клиническую практику пенициллина в середине 40-х годов прошлого века и последующего введения хирургического лечения активного ИЭ больные начали выздоравливать, а летальность снизилась до 26–50 % [4, 5]. Антимикробная терапия остается «краеугольным камнем» в лечении ИЭ, однако до сих пор, несмотря на многолетний опыт и прогресс антибактериальной терапии (АБТ), направленной на эрадикацию возбудителей, примерно в половине случаев ИЭ требуется кардиохирургическое лечение и сохраняется высокая внутрибольничная летальность — около 15–30 %; в 2019 г. ИЭ стал причиной более 66 000 летальных исходов в мире [6–9]. Хотя факторы неуспеха АБТ ИЭ в первую очередь связывают с ее поздним началом из-за трудностей диагностики, неадекватным эмпирическим выбором антибиотиков, особенно при отрицательной гемокультуре, и недостаточной продолжительностью лечения из-за несоблюдения современных рекомендаций, для улучшения исходов данного заболевания необходим поиск новых подходов к лечению, включая разработку новых анти-

бактериальных препаратов (АБП) в условиях роста резистентности микроорганизмов к традиционно применяемым, более эффективным схем АБТ, альтернативных групп препаратов, способных элиминировать возбудитель [10–12].

Этиология и эпидемиология современного инфекционного эндокардита

Микроорганизмы вызывают ИЭ в результате бактериемии путем прямой колонизации и инвазии эндокарда и прилежащих структур с повреждением, воспалительной реакцией и образованием тромботических вегетаций на внутрисердечных поверхностях. ИЭ чаще всего обусловлен микроорганизмами, способными вызывать длительную бактериемию, фиксироваться на измененном и неизменном эндокарде или искусственных материалах и образовывать биопленки [13]. К таким бактериям относятся грамположительные кокки: стафилококки (золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки), стрептококки (*Streptococcus viridans*) и энтерококки (*Enterococcus* spp.) которые вызывают 63–90,3 % случаев ИЭ и считаются его типичными возбудителями [7, 11, 14–16]. В большинстве регионов мира *S. aureus* в настоящее время являются самым частым возбудителем ИЭ, особенно в случаях, связанных с медицинской помощью, имплантацией кардиостимуляторов или внутривенным введением наркотиков. По данным многоцентрового исследования этиологии, антибиотикочувствительности и фармакоэпидемиологии ИЭ в 10 регионах России, *S. aureus* составил 46,5 % всех выделенных возбудителей [11]. Вторыми по частоте возбудителями при ИЭ естественных клапанов остаются стрептококки зеленышей группы, а при раннем ИЭ протезированных клапанов и ИЭ внутрисердечных устройств — коагулазонегативные стафилококки [1, 7, 14]. Третье место по частоте среди типичных возбудителей ИЭ занимают энтерококки, которые вызывают около 10–15 % случаев заболевания и чаще выявляются у пожилых [8, 17]. Грамотрицательные бактерии группы НАСЕК (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium*

hominis, *Eikenella corrodens*, *Kingella* spp.), согласно диагностическим критериям Duke, также включены в число типичных возбудителей ИЭ, хотя они являются причиной лишь 0,5–3 % случаев заболевания у взрослых [1, 18, 19]. Другие грамотрицательные возбудители ИЭ – бактерии не-НАСЕК-группы, в том числе *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp., входящие, наряду с *Enterococcus faecium* и *S. aureus*, в группу высоковирулентных мультирезистентных к антибиотикам бактерий группы ESKAPE (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter* spp.), вызывают 1,8–4 % случаев этого заболевания [17, 18, 20]. Грибы, а также очень редкие трудно культивируемые возбудители, такие как *Bartonella*, *Coxiella burnetii*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Tropheryma* и др., суммарно вызывают менее 4 % случаев ИЭ [17, 21].

Этиология ИЭ в конкретных случаях зависит от предрасполагающих к бактериемии условий и имеет особенности при разных клинических вариантах заболевания (табл. 1) [22].

В последние десятилетия при сохраняющемся преобладании случаев внебольничного ИЭ все более значима связь его развития с медицинскими вмешательствами (установленными протезами клапанов, постоянными внутрисердечными устройствами, процедурами гемодиализа, установкой внутривенных катетеров, госпитализацией в предшествующие 3–6 мес) как предрасполагающими факторами; в ряде стран сохраняется высокая заболеваемость ИЭ, связанным с внутривенным введением наркотических средств [17, 23–25]. Это способствует дальнейшему сдвигу этиологической структуры заболевания в сторону большей доли среди возбудителей ИЭ *S. aureus* с высокой вирулентностью и резистентностью к антибиотикам [6, 26]. Данная патология приобретает более острое течение с сохраняющимся серьезным прогнозом. При левостороннем ИЭ естественных клапанов с подострым течением, особенно в случаях, связанных со стоматологическими процедурами или мочевого инфекцией у пожилых, наиболее вероятными возбудителями остаются зеленящие стрептококки или энтерококки, что следует иметь в виду при выборе эмпирической терапии в ранней критической фазе лечения (в первые 2 нед) [14].

Принципы антибактериальной терапии инфекционного эндокардита

Согласно действующим международным рекомендациям, при диагностике «достоверного (определенного)» и даже «вероятного» по диагностическим критериям Duke ИЭ терапия антибиотиками в соответствующих дозах должна быть начата незамедлительно, сразу после взятия крови на бактериологическое исследование [1, 14, 15]. Предпочтительно применять комбинации бактерицидных антибиотиков широкого спектра действия,

Таблица 1. Наиболее вероятные возбудители инфекционного эндокардита в группах больных в зависимости от эпидемиологических ситуаций

Table 1. The most common pathogens causing infective endocarditis in patient groups depending on epidemiological situation

Эпидемиологический признак Epidemiological sign	Типичные возбудители ИЭ Typical IE causative agents
Больные, перенесшие операцию протезирования клапанов сердца менее года назад (ранний ИЭ протеза клапанов) Patients who underwent heart valve replacement surgery less than a year ago (early prosthetic valve IE)	Коагулазоотрицательные стафилококки, <i>Staphylococcus aureus</i> , аэробные грамотрицательные палочки, грибы, <i>Corynebacterium</i> Coagulase-negative staphylococci, <i>Staphylococcus aureus</i> , Gram-negative aerobic rods, fungi, <i>Corynebacterium</i>
Больные, перенесшие операцию протезирования клапанов сердца более года назад (поздний ИЭ протеза клапанов) Patients who underwent heart valve replacement surgery more than a year ago (late prosthetic valve IE)	<i>S. aureus</i> , стрептококки зеленящей группы, энтерококки, грибы, НАСЕК-группа <i>S. aureus</i> , viridans streptococci, enterococci, fungi, HACEK group
Наркоманы (внутривенное введение наркотиков), госпитализированные пациенты с внутривенными катетерами и другими внутрисосудистыми устройствами Drug users (intravenous drug administration), hospitalized patients with intravenous catheters and other intravascular devices	<i>S. aureus</i> , включая MRSA, коагулазоотрицательные стафилококки, β-гемолитические стрептококки, грибы, аэробные грамотрицательные бактерии, включая <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , полимикробная ассоциация <i>S. aureus</i> including MRSA, coagulase-negative staphylococci, fungi, Gram-negative aerobic bacteria including <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , polymicrobial communities
Больные с постоянными внутрисердечными устройствами (электрокардиостимуляторы) Patients with permanent cardiac devices (pacemakers)	<i>S. aureus</i> , коагулазоотрицательные стафилококки, грибы, аэробные грамотрицательные бактерии, <i>Corynebacterium</i> <i>S. aureus</i> , coagulase-negative staphylococci, fungi, Gram-negative aerobic bacteria, <i>Corynebacterium</i>
Пациенты с заболеваниями и инфекциями мочеполовой системы, после вмешательств на мочеполовых путях, родов, аборта Patients with diseases and infections of the urogenital system, after interventions on the urogenital tracts, childbirth, abortion	<i>Enterococcus</i> , грамотрицательные бактерии, стрептококки группы B (<i>Streptococcus agalactiae</i>), <i>Listeria monocytogenes</i> , аэробные <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Enterococcus</i> , Gram-negative bacteria, group B streptococci (<i>Streptococcus agalactiae</i>), <i>Listeria monocytogenes</i> , aerobic <i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Окончание табл. 1
End of table 1

Эпидемиологический признак Epidemiological sign	Типичные возбудители ИЭ Typical IE causative agents
Больные хроническими заболеваниями кожи, включая инфекции Patients with chronic skin diseases including infections	<i>S. aureus</i> , β-гемолитические стрептококки <i>S. aureus</i> , β-hemolytic streptococci
Пациенты с плохим состоянием зубов, после стоматологических лечебных процедур Patients with bad teeth, after dental procedures	Стрептококки зеленящей группы, <i>Abiotrophia defectiva</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Gemella</i> , HACEK-группа Viridans streptococci, <i>Abiotrophia defectiva</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Gemella</i> , HACEK group
Пациенты с заболеваниями кишечника Patients with intestinal diseases	<i>Streptococcus galolyticus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Clostridium septicum</i>
Больные алкоголизмом, циррозом печени Patients with alcoholism, liver cirrhosis	<i>Bartonella</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Listeria</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , β-гемолитические стрептококки <i>Bartonella</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Listeria</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , β-hemolytic streptococci
Больные с ожогами Patients with burns	<i>S. aureus</i> , грибы, аэробные грамотрицательные бактерии, включая <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> , fungi, Gram-negative aerobic bacteria including <i>P. aeruginosa</i>
Больные сахарным диабетом Patients with diabetes mellitus	<i>S. aureus</i> , β-гемолитические стрептококки, <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> , β-hemolytic streptococci, <i>Streptococcus pneumoniae</i>
После укусов собак и кошек After cat and dog bites	<i>Bartonella</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Fusobacterium</i>
Контакт с зараженным молоком и инфицированными животными на фермах Contact with infected milk and infected animals on farms	<i>Brucella</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Erysipelothrix</i>
Больные с иммуносупрессивными состояниями (ВИЧ-инфекция, солидные опухоли, трансплантация органов, длительный прием глюкокортикоидов, цитостатиков) Patients with immunosuppressive conditions (HIV infection, solid tumors, organ transplants, prolonged corticosteroid and/or cytostatic administration)	<i>S. aureus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Enterococcus</i>

Больные пневмонией, менингитом
Patients with pneumonia, meningitis

S. pneumoniae

Примечание. ИЭ – инфекционный эндокардит; HACEK – *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella spp.*; MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*) – метициллин-резистентные стафилококки; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.
Note. IE – infective endocarditis; HACEK – *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella spp.*; MRSA – methicillin-resistant *S. aureus*; HIV – human immunodeficiency virus.

эффективных в отношении бактерий в составе биопленок, в высоких внутривенных дозах, необходимых для эрадикации возбудителей, «укрытых» фибрином в вегетациях. В большинстве случаев ИЭ, вызванного грамположительными возбудителями, в том числе метициллин-чувствительными стафилококками (methicillin-sensitive *S. aureus*, MSSA), в качестве препаратов выбора рекомендуется применение β-лактамов (амоксикаллин, ампициллин, оксациллин, цефазолин и цефтриаксон отдельно, в сочетаниях или в комбинации с гентамицином), в случаях же метициллин-резистентных стафилококков (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) и устойчивых к аминопенициллинам энтерококков – гликопептида ванкомицина. Даптомицин или линезолид рекомендуются при ИЭ, вызванном резистентными к ванкомицину стафилококками и энтерококками [1, 14, 27–29].

Первоначальный эмпирический выбор антибиотиков зависит в первую очередь от наиболее вероятного предполагаемого возбудителя в соответствии с клинко-эпидемиологическим вариантом ИЭ (острый или подострый, нативных клапанов или протеза клапана, ассоциированный с медицинской помощью, нозокомиальный или не связанный с медицинской помощью; у злоупотребляющих внутривенным введением наркотиков) (табл. 2) с учетом предшествующей АБТ, если она применялась, а также региональной устойчивости типичных возбудителей ИЭ к антибиотикам. Важно выделить клинко-эпидемиологические ситуации с высокой вероятностью MRSA и инфекциями, вызванными коагулазонегативными стафилококками (ранний ИЭ протеза клапана, ИЭ внутрисердечных устройств и ИЭ, связанный с медицинской помощью, в том числе нозокомиальный) [1, 14, 27, 30].

В дальнейшем, как только возбудитель будет идентифицирован (не позднее 24–48 ч), АБТ должна быть скорректирована в соответствии с рекомендуемыми экспертами схемами лечения, которые представлены в действующих клинических рекомендациях, и чувствительностью выявленного возбудителя

Таблица 2. Стартовая эмпирическая антибактериальная терапия в зависимости от клинико-эпидемиологического варианта инфекционного эндокардита

Table 2. Starting empirical antibiotic therapy depending on clinical and epidemiological type of infective endocarditis

Клинико-эпидемиологическая форма ИЭ Clinical and epidemiological type of IE	Наиболее вероятные возбудители Most probable causative agent	Рекомендуемая стартовая эмпирическая терапия Recommended starting empirical therapy
ИЭ протеза клапана или электронных внутрисердечных устройств IE of prosthetic valve or electronic cardiac devices		
Ранний протеза клапана (менее 12 мес) Early prosthetic valve IE (less than 12 months)	<i>Staphylococcus aureus</i> (особенно высокая вероятность MRSA), CoNS <i>Staphylococcus aureus</i> (especially high probability of MRSA), CoNS	Ванкомицин 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 введения или даптомицин 10 мг/кг/сут внутривенно в 1 введение в комбинации с гентамицином 3 мг/кг/сут внутривенно в 1 введение и рифампицином 900–1200 мг/сут в 2–3 введения в равных дозах с 3–5-го дня при эффективности стартовой терапии Vancomycin 30 mg/kg/day intravenously in 2 injections or daptomycin 10 mg/kg/day intravenously in 1 injection in combination with gentamycin 3 mg/kg/day intravenously in 1 injection and rifampicin 900–1200 mg/day in 2–3 equal-dose injections from day 3–5 if starting therapy was effective
Поздний протеза клапана (более 12 мес) Late prosthetic valve IE (more than 12 months)	<i>S. aureus</i> (MSSA или MRSA), стрептококки, энтерококки <i>S. aureus</i> (MSSA or MRSA), streptococci, enterococci	Амоксициллин/ампициллин/оксациллин 12 г/сут в 4–6 равных дозах или цефтриаксон 2–4 г/сут внутривенно в 1 дозе в комбинации с гентамицином 3 мг/кг/сут внутривенно в 1 введение. При аллергии к β-лактамам антибиотикам — ванкомицин 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 равных дозах в комбинации с гентамицином 3 мг/кг/сут внутривенно в 1 введение Amoxycillin/ampicillin/oxacillin 12 g/day in 4–6 equal doses or ceftriaxone 2–4 g/day intravenously in 1 dose in combination with gentamycin 3 mg/kg/day intravenously in 1 injection. In case of allergy to β-lactam antibiotics, vancomycin 30 mg/kg/day intravenously in 2 equal doses in combination with gentamycin 3 mg/kg/day intravenously in 1 injection
Внутрисердечных устройств (электрокардиостимулятор) Cardiac device-related (pacemaker)	<i>S. aureus</i> (высокая вероятность MRSA), CoNS, грамотрицательные бактерии не-HACEK группы <i>S. aureus</i> (high probability of MRSA), CoNS, Gram-negative bacteria of non-HACEK group	Ванкомицин 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 введения или даптомицин 10 мг/кг/сут внутривенно в 1 введение в комбинации с гентамицином 3 мг/кг/сут внутривенно в 1 введение Vancomycin 30 mg/kg/day intravenously in 2 injections or daptomycin 10 mg/kg/day intravenously in 1 injection in combination with gentamycin 3 mg/kg/day intravenously in 1 injection
ИЭ нативных клапанов Native valve IE		
Острый не связанный с медицинской помощью Acute not related to medical care	<i>S. aureus</i> (MSSA или MRSA) <i>S. aureus</i> (MSSA or MRSA)	Оксациллин 12 г/сут внутривенно в 4 равных дозах или цефазолин 6 г в 3 равных дозах в комбинации с гентамицином 3 мг/кг/сут внутривенно в 1 введение. При аллергии к β-лактамам антибиотикам — ванкомицин 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 равных дозах Oxacillin 12 g/day intravenously in 4 equal doses or cefazolin 6 g in 3 equal doses in combination with gentamycin 3 mg/kg/day intravenously in 1 injection. In case of allergy to β-lactam antibiotics, vancomycin 30 mg/kg/day intravenously in 2 equal doses
Подострый не связанный с медицинской помощью Subacute not related to medical care	Стрептококки зеленящей группы, энтерококки Viridans streptococci, enterococci	Амоксициллин/ампициллин 12 г/сут в 4–6 равных дозах или цефтриаксон 2–4 г/сут внутривенно в 1 дозе в комбинации с гентамицином 3 мг/кг/сут внутривенно в 1 введение. При аллергии к β-лактамам антибиотикам — ванкомицин 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 равных дозах Amoxycillin/ampicillin 12 g/day in 4–6 equal doses or ceftriaxone 2–4 g/day intravenously in 1 dose in combination with gentamycin 3 mg/kg/day intravenously in 1 injection. In case of allergy to β-lactam antibiotics, vancomycin 30 mg/kg/day intravenously in 2 equal doses

Примечание. ИЭ — инфекционный эндокардит; MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*) — метициллин-резистентные стафилококки; MSSA (methicillin-sensitive *S. aureus*) — метициллин-чувствительные стафилококки; CoNS (coagulase-negative staphylococci) — коагулазонегативные стафилококки; HACEK — *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella spp.*

Note. IE — infective endocarditis; MRSA — methicillin-resistant *S. aureus*; MSSA — methicillin-sensitive *S. aureus*; CoNS — coagulase-negative staphylococci; HACEK — *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella spp.*

к антибиотикам *in vitro* [1, 14]. Терапия не изменяется в случае, если возбудитель оказался чувствительным к применяемому АБП. Кроме того, не стоит игнорировать начальный эффект от эмпирической терапии: если начатая АБТ привела к снижению или даже нормализации температуры при ее трехчасовой регистрации, улучшению состояния пациента при тенденции к уменьшению выраженности лабораторных признаков воспаления и отсутствию отрицательной динамики результатов эхокардиографии (нет увеличения размеров вегетаций и новой/нарастающей дисфункции клапана), спешить со сменой АБТ не следует, даже если она не соответствует чувствительности выявленного микроорганизма. Чувствительность *in vitro* не всегда соответствует эффективности препарата *in vivo*. Кроме того, при оценке этиологии заболевания следует взвешенно оценивать результаты бактериологического исследования крови: для типичных возбудителей достаточно 2 положительных результатов, а для нетипичных, но этиологически значимых — не менее 3, разделенных по времени; однократно полученный рост редких возбудителей ИЭ или незначимых для него не должен быть поводом к смене клинически эффективной эмпирической терапии. С другой стороны, отсутствие ответа на эмпирическую терапию, начатую в соответствии с рекомендациями для конкретной клинико-эпидемиологической ситуации, может свидетельствовать о редком нетипичном возбудителе [31]. В 21–65 % случаев ИЭ возбудитель остается неуточненным при стандартном бактериологическом исследовании и лечение в дальнейшем продолжается эмпирически [8, 11]. Поскольку причиной отрицательной гемокультуры являются не только технические недостатки бактериологических исследований крови и предшествовавшее лечение антибиотиками, но и трудно культивируемые возбудители, внутриклеточные микроорганизмы, например *Coxiella* и *Bartonella*, совершенствование микробиологических методов анализа, в том числе с применением масс-спектрометрии (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS), внедрение молекулярно-биологических и иммунохимических методов могут способствовать улучшению этиологической диагностики ИЭ в подобных случаях [10, 27, 32].

АБТ ИЭ отличается длительностью, что обусловлено расположением возбудителей внутри вегетаций, низкой метаболической активностью бактерий, формированием микроорганизмами защитных биопленок и низкой бактерицидной активностью АБП в таких условиях [3]. Рекомендуемая продолжительность АБТ ИЭ обычно составляет 4–6 нед для случаев, вызванных стафилококками и энтерококками, и может быть сокращена до 2 нед для стрептококкового ИЭ; при ИЭ нативного клапана терапия длится 2–6 нед, протезированного — не менее 6 нед [1, 14].

Новые подходы к антибактериальной терапии инфекционного эндокардита: переход на внебольничную парентеральную или пероральную антибактериальную терапию

Длительное внутривенное лечение АБП сопряжено с увеличением времени пребывания больного ИЭ в стационаре, снижением качества жизни, повышением риска катетер-ассоциированных инфекций. В последнее время были проведены исследования, в которых успешно применялись пероральная и внебольничная парентеральная АБТ [33–35].

В 2018 г. опубликованы результаты крупного рандомизированного многоцентрового исследования Partial Oral Versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis (POET), субъектами которого стали 400 взрослых пациентов с ИЭ левых отделов сердца, вызванным *Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *S. aureus* или коагулазонегативными стафилококками, в стабильном состоянии с удовлетворительным клиническим ответом на первоначальное лечение внутривенными формами АБП. Последними продолжили терапию 199 человек, 201 — переведен на пероральные формы не ранее, чем после 10 дней внутривенной терапии. Перевод на пероральную АБТ не удлинял сроки лечения пациентов [33]. Результаты терапии оценивались через 6 мес, 3 и 5 лет после ее окончания. Выявлено, что ступенчатая терапия пероральными антибиотиками не уступает непрерывной внутривенной при оценке результатов лечения как через 6 мес, так и 3 и 5 лет [36, 37]. Данные исследования POET легли в основу выбора критериев и разработки схем деэскалационной ступенчатой пероральной терапии левостороннего ИЭ (табл. 3) [1, 14].

Переход на пероральную терапию требует тщательного отбора пациентов. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2023 г. и Российским клиническим рекомендациям 2021 г., амбулаторное парентеральное или перевод на амбулаторное пероральное лечение антибиотиками можно использовать для консолидации АБТ, когда пациент клинически стабилен (температура тела <38 °С более 2 дней, уровень лейкоцитов <15 × 10⁹ в литре, С-реактивного белка <25 % от максимального, отсутствует бактериемия), отсутствуют осложнения (например, внутрисердечные абсцессы, острая сердечная недостаточность, септические эмболии), отрицательная динамика при чреспищеводной эхокардиографии не более чем за 48 ч до смены терапии, нет показаний к раннему хирургическому лечению [1, 14]. В случае перевода пациента на пероральную терапию все лечение делится на 2 фазы: критическую и фазу продолжения. Фаза продолжения, когда допустим переход на внебольничную парентеральную/пероральную терапию, начинается через 10–14 дней эффективной внутривенной терапии либо через 7 дней после проведенных операций. При

Таблица 3. Комбинации антибактериальных препаратов для пероральной ступенчатой терапии инфекционного эндокардита в соответствии с этиологией заболевания [14]

Table 3. Combinations of antibiotics for oral step-down therapy of infectious endocarditis in accordance with etiology of the disease [14]

<i>Staphylococcus aureus</i> или CoNS, чувствительные к пенициллину и метициллину <i>Staphylococcus aureus</i> or CoNS sensitive to penicillin and methicillin	MSSA и CoNS, чувствительные к метициллину MSSA and CoNS sensitive to methicillin	CoNS, резистентные к метициллину CoNS resistant to methicillin	<i>Enterococcus faecalis</i>	Стрептококки, чувствительные к пенициллину Streptococci sensitive to penicillin	Стрептококки, резистентные к пенициллину Streptococci resistant to penicillin
Амоксициллин 1 г 4 раза в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Amoxycillin 1 g 4 times a day, rifampicin 600 mg 2 times a day	Диклоксациллин 1 г 4 раза в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Dicloxacillin 1 g 4 times a day, rifampicin 600 mg 2 times a day	Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, фузидовая кислота 750 мг 2 раза в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, fusidic acid 750 mg 2 times a day	Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, rifampicin 600 mg 2 times a day		
Амоксициллин 1 г 4 раза в сутки, фузидовая кислота 750 мг 2 раза в сутки Amoxycillin 1 g 4 times a day, fusidic acid 750 mg 2 times a day	Диклоксациллин 1 г 4 раза в сутки, фузидовая кислота 750 мг 2 раза в сутки Dicloxacillin 1 g 4 times a day, fusidic acid 750 mg 2 times a day	Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, rifampicin 600 mg 2 times a day	Амоксициллин 1 г 4 раза в сутки, линезолид 600 мг 2 раза в сутки Amoxycillin 1 g 4 times a day, linezolid 600 mg 2 times a day	Амоксициллин 1 г 4 раза в сутки, моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки Amoxycillin 1 g 4 times a day, moxifloxacin 400 mg 1 time a day	Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Moxifloxacin 400 mg 1 time a day, rifampicin 600 mg 2 times a day
Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Moxifloxacin 400 mg 1 time a day, rifampicin 600 mg 2 times a day			Амоксициллин 1 г 4 раза в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Amoxycillin 1 g 4 times a day, rifampicin 600 mg 2 times a day	Амоксициллин 1 г 4 раза в сутки, линезолид 600 мг 2 раза в сутки Amoxycillin 1 g 4 times a day, linezolid 600 mg 2 times a day	Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, moxifloxacin 400 mg 1 time a day
Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, rifampicin 600 mg 2 times a day			Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, moxifloxacin 400 mg 1 time a day	Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, rifampicin 600 mg 2 times a day	
Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, фузидовая кислота 750 мг 2 раза в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, fusidic acid 750 mg 2 times a day			Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, рифампицин 600 мг 2 раза в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, rifampicin 600 mg 2 times a day	Линезолид 600 мг 2 раза в сутки, моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки Linezolid 600 mg 2 times a day, moxifloxacin 400 mg 1 time a day	

Примечание. CoNS (coagulase-negative staphylococci) — коагулазонегативные стафилококки; MSSA (methicillin-sensitive *S. aureus*) — метициллин-чувствительные стафилококки.

Note. CoNS — coagulase-negative staphylococci; MSSA — methicillin-sensitive *S. aureus*.

амбулаторной парентеральной терапии в фазе продолжения рекомендуется лечение теми же АБП, которые использовались в критической фазе; внутривенное

введение АБП требует обеспечения амбулаторного контроля инфузионных приспособлений. Для амбулаторного завершения лечения ИЭ (кроме случаев,

вызванных грамотрицательными бактериями и энтерококком, резистентным к ванкомицину) перспективным и удобным представляется использование далбаванцина — бактерицидного гликопептида, который можно вводить внутривенно 1 раз в неделю до полного завершения 4–6-недельного курса лечения [13, 25]. Важно обратить внимание на то, что после выписки из стационара амбулаторное лечение предусматривает ежедневное наблюдение медицинской сестрой и осмотр врачом 1–3 раза в неделю [14].

Значительную сложность представляет курация внутривенных наркоманов с ИЭ, который чаще всего в таких случаях правосторонний. Вопрос перевода на пероральную терапию пациентов данной группы стоит наиболее остро ввиду частых случаев отказа пациентов от длительной внутривенной АБТ. По результатам исследований последних лет у стабильных больных ИЭ наркоманов, которые отказываются соблюдать полный курс внутривенной терапии антибиотиками в стационаре, при отсутствии показаний к хирургическому лечению и осложнений для сохранения общей продолжительности терапии экспертами Американской ассоциации кардиологов в 2022 г. оправдан переход на пероральные антибиотики, например, в соответствии с чувствительностью возбудителя, на комбинированную терапию, которая применялась в исследовании РОЕТ: ципрофлоксацин в дозе 750 мг 2 раза в сутки с рифампицином 300 мг 3 раза в сутки (при MSSA ИЭ) или линезолид 600 мг с рифампицином 600 мг 2 раза в сутки (при MRSA ИЭ) [38]. Короткий двухнедельный курс терапии антибиотиками допустим только в случаях неосложненного изолированного трикуспидального ИЭ, вызванного MSSA, с размерами вегетаций <2 см, у больных без нарушений иммунитета, не соблюдающих стационарный режим, но не рекомендуется рутинно, так как его эффективность недостаточно подтверждена [38].

Проблемы и перспективы антибактериальной терапии инфекционного эндокардита

Помимо трудности соблюдения баланса между эффективностью и побочными явлениями длительной терапии комбинациями АБП в высоких дозах, уникальные проблемы АБТ ИЭ обусловлены особенностями возбудителей и патогенеза заболевания, способствующими длительному выживанию микроорганизмов даже на фоне лечения АБП.

Образование микроорганизмами биопленки — толерантность к антибактериальной терапии

Как уже было отмечено, одним из критических факторов патогенеза ИЭ является образование бактериями (*S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* spp., *S. viridans* и др.) биопленок, что особенно затрудняет лечение на протезах клапанов и внутрисердечных

устройствах [38]. Биопленки — это сложные многоклеточные сообщества бактерий, прикрепленных друг к другу или к поверхностям и погруженных в матрикс из синтезированных ими полимерных молекул, включая полисахариды, белки, липиды и внеклеточную ДНК [39]. Матрикс содержит ферменты, инактивирующие антибиотики, создает физический барьер, который препятствует их проникновению и ограждает бактерии от воздействия защитных иммунных механизмов больного. Гипометаболическое состояние бактерий в биопленке позволяет им избегать действия бактерицидных антибиотиков различными путями, способствуя фенотипической толерантности к лечению и персистенции инфекции. Толерантные микробы не являются устойчивыми (т.е. они все еще чувствительны к подавлению роста лекарственным средством), но избегают медикаментозного уничтожения и могут возобновить рост после прекращения лечения АБП, что диктует необходимость длительной терапии для полной стерилизации инфицированных сердечных клапанов [14]. Для эрадикации толерантных бактерий предпочтительно применение комбинаций АБП. В случаях ИЭ клапанных протезов включение в комбинацию АБП рифампицина после исчезновения бактериемии (планктонных форм микроорганизмов) обосновано его предполагаемым синергическим с бактерицидными АБП действием по отношению к «спящим» бактериям в составе биопленок, что может объяснять снижение частоты рецидивов бактериемии, отмеченное при применении рифампицина, хотя отдельные исследования ставят этот эффект под сомнение [40–42].

Структура биопленок и особенности патогенности бактерий, способных к их образованию, обеспечивают более высокую устойчивость микроорганизмов к противомикробным препаратам по сравнению со штаммами, не образующими биопленок [43]. Таким образом, можно сделать вывод, что преодоление защитных свойств биопленки поможет снизить толерантность многих бактерий к действию уже существующих АБП и стать плацдармом для разработки новых методов терапии ИЭ.

Резистентность возбудителей инфекционного эндокардита к антибиотикам

Глобальная проблема резистентности микроорганизмов к антибиотикам особенно актуальна при ИЭ. Практическое значение в первую очередь имеет формирование резистентности к АБП его частых типичных возбудителей — стафилококков (*S. aureus*, CoNS) и энтерококков. Еще в 60-х годах прошлого века были выявлены штаммы *S. aureus*, резистентные к антистафилококковому β-лактаму. Резистентность этого микроорганизма к метициллину определяется комплексом эндогенных и приобретенных факторов и кодируется рядом генов [43]. У MRSA, кроме того, часто

имеются гены, способствующие развитию устойчивости к другим антибиотикам, поэтому в клинических условиях MRSA характеризуются множественной резистентностью ко всем β -лактамам антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам и карбапенемам), макролидам, линкозаминам, аминогликозидам, тетрациклинам. Полирезистентность могут обладать также метициллин-устойчивые *S. epidermidis*, пенициллин-резистентные стрептококки (*Streptococcus pneumoniae*, *S. viridans*) и энтерококки (*E. faecalis*, *E. faecium*). MRSA нередко становятся возбудителями внутрибольничных инфекций и все чаще — причиной инфекций, приобретенных вне стен медицинских учреждений, в том числе ИЭ, не связанного с внебольничной медицинской помощью, и ИЭ у инъекционных наркоманов [44, 45]. При ИЭ, ассоциированном с медицинскими вмешательствами, по данным международного исследования ICE (International Collaboration on Endocarditis), высокая частота MRSA наблюдалась как при внутрибольничном (57 %), так и при внебольничном (41 %) инфицировании ($p = 0,014$) [46]. Преобладание MRSA — до 72–90 % — описано при стафилококковом ИЭ у инъекционных наркоманов [47, 48]. По данным ESC-EORP EURO-ENDO регистра (European Society of Cardiology — Euro-Observational Research Program European Endocarditis Registry), в Европе MRSA были возбудителями ИЭ в 7,2 % случаев, а метициллин-резистентные CoNS — в 6,1 % [8].

В отношении ванкомицина, который долгое время считался 1-й линией защиты от MRSA и других грамположительных кокков, обычно выделяют штаммы ванкомицин-резистентных *S. aureus* (vancomycin-resistant, VRSA), с промежуточной чувствительностью (vancomycin-intermediate, VISA), а также гетерогенные ванкомицин-резистентные штаммы (hetero-VRSA, hetero-VISA) [45]. Резистентность к ванкомицину появилась около 35 лет назад сначала среди CoNS, *E. faecium* и *E. faecalis*, а затем и *S. aureus* [49]. Комплексный анализ 65 культур MRSA, выделенных из крови больных ИЭ и включенных в базу данных ICE, выявил фенотип hetero-VISA более чем в 1/4 случаев. У больных с таким фенотипом возбудителя чаще, чем в случаях, вызванных не hetero-VISA, наблюдались персистирующая бактериемия (у 68,4 % против 37,0 %; $p = 0,029$) и сердечная недостаточность (у 47,4 % против 19,6 %; $p = 0,033$), однако летальность в этих группах существенно не различалась (42,1 % против 34,8 %; $p = 0,586$) [50]. В настоящее время в России отмечается сохранение высокой чувствительности *S. aureus* к ванкомицину, даптомицину, линезолиду, тигециклину; проблема резистентности к ванкомицину до последнего времени ограничивается распространением ванкомицин-резистентных энтерококков у больных специализированных гематологических и онкологических стационаров [51, 52].

Другие особенности микроорганизмов и патогенеза инфекционного эндокардита, способствующие длительному выживанию возбудителей

Прилипание, фиксация и инвазия некоторых микроорганизмов в эндотелий сердца и на поверхность искусственных материалов (протезы клапанов, кардиостимуляторы) объясняются способностью бактерий выделять специфические адгезины и связывать фибронектин. Возможны и другие неспецифические факторы прикрепления: электростатические силы и гидрофобность [53]. Для возбудителей ИЭ типична резистентность к микробицидным белкам тромбоцитов, что еще больше способствует их выживанию [54]. Современные представления об участии иммунотромбоза в патогенезе ИЭ вызывают интерес к противоречивой роли нейтрофильных внеклеточных ловушек в прогрессировании заболевания [55]. Внеклеточные ловушки служат для захвата и уничтожения бактерий в кровотоке, однако избыточная стимуляция бактериями и активированными тромбоцитами нетоза может способствовать повреждению эндотелия, прогрессированию воспаления и тромбообразованию с увеличением размеров вегетаций, что выявлено в экспериментальных исследованиях [56]. Научные исследования, целью которых является определение способов изолирования положительных эффектов нетоза от отрицательных, продолжаются.

Новые подходы к антибактериальной терапии инфекционного эндокардита

Новые антибактериальные препараты в терапии инфекционного эндокардита

К новым антибиотикам, потенциально пригодным для терапии ИЭ, относятся АБП группы липогликопептидов (далбаванцин, оритаванцин, телаванцин) и цефалоспорины 5-го поколения (цефтаролин, цефтобипрол).

В 2022 г. С. Hidalgo-Tenorio и соавт. опубликовали результаты исследования по использованию далбаванцина в составе комплексной терапии с другими АБП для элиминации возбудителей ИЭ. Эффективность схем составила 95,9 % [57].

Длительно действующий полусинтетический липогликопептид оритаванцин способен действовать против MRSA, VISA, VRSA, *S. aureus*, устойчивых к даптомицину, ванкомицин-резистентных энтерококков, стрептококков (включая *Streptococcus dysgalactiae*, *anginosus*, *intermedius*, *constellatus*) и определенных грамположительных анаэробных бактерий (*Clostridium difficile*, *perfringens*; *Peptostreptococcus* spp. и *Propionibacterium* spp.) [57, 58]. Данные о применении оритаванцина при ИЭ ограничены, в самой крупной серии сообщается об успешном лечении 5 случаев ИЭ, связанного с внутривенной наркоманией [59].

Еще один потенциальный препарат для лечения ИЭ — телаванцин — липогликопептидный антибиотик,

обладающий бактерицидной активностью. Имеет двойной механизм действия: ингибирование синтеза клеточной стенки и нарушение барьерной функции клеточной мембраны [60].

Особое внимание как перспективная группа АБП для терапии ИЭ привлекают цефалоспорины 5-го поколения. Результаты исследований, посвященных такому использованию цефтобипрола, демонстрируют его высокую эффективность. В исследовании ERADICATE 2022 г. авторы показали, что этот препарат не уступает даптомицину по показателям смертности, микробиологической эрадикации и возникновению осложнений, связанных с бактериемией, в том числе у пациентов с ИЭ [61].

Другой препарат из группы цефалоспоринов 5-го поколения, цефтаролин, одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) и Европейским агентством лекарственных средств для лечения острых инфекций кожи и внебольничной пневмонии и обладает бактерицидным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [57]. В 2019 г. были опубликованы результаты многоцентрового обсервационного ретроспективного когортного исследования CAPTURE, в котором цефтаролин применяли при ИЭ, вызванном грамположительными микроорганизмами. Терапия данным АБП была признана эффективной в отношении грамположительной флоры, в том числе MRSA, при использовании при любой линии лечения в монорежиме или в составе комбинации препаратов [62].

В настоящее время в РФ одобрено применение далбаванцина, телаванцина и цефтаролина лишь в качестве антибиотиков против инфекций кожи и мягких тканей, но не в качестве препаратов, входящих в перечень разрешенных для терапии ИЭ. Зарубежные исследования и разрешение в США и Европейском Союзе использования новых АБП в терапии ИЭ дают надежду на скорое начало применения данных антибиотиков и в РФ. Их использование способно увеличить выживаемость пациентов с ИЭ и уменьшить продолжительность их пребывания в стационаре.

Перспектива применения в терапии инфекционного эндокардита препаратов и методов с выявленным антимикробным эффектом, не входящих в группу антибиотиков

Тикагрелор. В опубликованном в 2014 г. сравнительном исследовании PLATO (сравнение применения тикагрелора и клопидогрела у пациентов с острым коронарным синдромом) было показано, что пациенты в группе тикагрелора имели меньший риск смерти, связанной с инфекцией, чем пациенты группы клопидогрела [63]. Тикагрелор способен подавлять 2 ключевых фактора вирулентности *S. aureus* (выработку

токсина и бактериальную адгезию), а также нетоз, рост вегетаций и тем самым разрушение клапанов [64, 65].

Антигистаминные препараты терфенадин и лоратадин. Исследования данных препаратов против *S. aureus* и других микроорганизмов на сегодняшний день были проведены только *in vitro*. В 2019 г. N. Cutrona и соавт. показали, что лоратадин значительно замедляет образование биопленок *S. aureus* и *S. epidermidis*, а также усиливает действие β -лактамов антибиотиков в отношении MRSA и ванкомицина в отношении MRSA и VRSA [66]. В 2014 г. были опубликованы данные о том, что терфенадин активен против MRSA за счет ингибирования бактериальной топоизомеразы II [67].

Фаготерапия. Бактериофаги – это вирусы бактерий, обладающие способностью специфически проникать в бактериальные клетки, репродуцироваться в них и вызывать в большинстве случаев разрушение (лизис) бактерий. В 2020 г. была опубликована серия клинических случаев, где 8 пациентам от 13 до 66 лет с иммуносупрессией после трансплантации органов, инфекцией сосудистых трансплантатов, имплантированных медицинских устройств и хирургических ран наряду со стандартной АБТ в качестве «терапии последней надежды» вводились бактериофаги. У 7 из 8 пациентов удалось достичь результата в виде уничтожения микроорганизмов-мишеней без серьезных побочных эффектов [68]. Терапия бактериофагами на данный момент не получила достаточной поддержки со стороны рандомизированных контролируемых исследований, что препятствует ее широкому применению в клинической практике. Тем не менее имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что использование бактериофагов является перспективным методом терапии инфекционных заболеваний и может дополнять АБТ при лечении ИЭ.

Гипербарическая оксигенация. С учетом того, что гипербарическая оксигенация, согласно рекомендациям 10-го Европейского консенсуса по гипербарической медицине, показана при анаэробных и смешанных бактериальных инфекциях, она может быть вариантом дополнительной терапии у некоторых пациентов с ИЭ с целью улучшения долгосрочных исходов и снижения смертности [69].

Потенциальные положительные эффекты гипербарической оксигенации при бактериальных инфекциях [70]:

- снижение уровня тканевой гипоксии;
- подавление образования биопленок;
- снижение количества провоспалительных цитокинов и адгезинов;
- повышение уровня факторов роста и противовоспалительных цитокинов;
- замедление роста и снижение вирулентности микроорганизмов.

В 2016 г. опубликованы результаты доклинического исследования, проведенного на мышинных моделях с ИЭ аортального клапана. Показано, что комбинация гипербарической оксигенации и терапии линезолидом более эффективна с точки зрения уменьшения количества бактериальных колоний, чем монотерапия АБП [71].

Заключение

Лечение ИЭ должно проводиться в соответствии с действующими рекомендациями экспертов. При этом необходимо тщательно учитывать индивидуальные характеристики пациента, особенности возбудителя, имеющиеся факторы риска.

Знание особенностей микроорганизмов и специфики их взаимодействия с организмом человека, выяснение этапов патогенеза ИЭ важны также для разработки новых и усовершенствования уже существующих способов лечения.

Микроорганизмы успешно приспосабливаются к жизни в «тяжелых условиях», создаваемых при введении в кровоток различных АБП, вырабатывая устойчивость к ним. Антибиотикорезистентность является своеобразным камнем преткновения в борьбе с ИЭ, так как не оставляет способов элиминировать возбудитель. Современные направления в лечении ИЭ — поиск путей преодоления толерантности и резистентности микроорганизмов к имеющимся АБП, создание новых антибиотиков, с которыми микроорганизмы ранее не сталкивались и не успели приобрести защиту, и применение новых методов терапии.

Совокупное действие АБП, как «традиционных», так и «новых», а также применение препаратов, не относящихся к антибактериальным, возможно, позволят увеличить выживаемость и снизить частоту осложнений у пациентов с ИЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал 2022;27(10):5233. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5233
Demin A.A., Kobalava Zh.D., Skopin I.I. et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2022;27(10):5233. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5233
2. Шевченко Ю.Л. Инфекционный эндокардит. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 4: Заболевания сердечно-сосудистой системы. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Практика, 2014. 976 с.
Shevchenko Yu.L. Infectious endocarditis. Handbook of cardiology in four volumes. Volume 4: Diseases of the cardiovascular system. Ed.: E.I. Chazov. Moscow: Praktika, 2014. 976 p. (In Russ.).
3. Ambrosioni J., Hernandez-Meneses M., Téllez A. et al. Hospital clinic infective endocarditis investigators. The changing epidemiology of infective endocarditis in the twenty first century. Curr Infect Dis Rep 2017;19(5):21. DOI: 10.1007/s11908-017-0574-9
4. Sheppard M.N. Infective endocarditis. Diagn Histopathol 2022;28(4):199–208. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2022.01.003
5. Escrhuella-Vidal F., Berbel D., Fernández-Hidalgo N. et al. GAMES investigators. Impact of intermediate susceptibility to penicillin on antimicrobial treatment and outcomes of endocarditis caused by viridans and gallolyticus group streptococci. Clin Infect Dis 2023;77(9):1273–81. DOI: 10.1093/cid/ciad375
6. Musci T., Grubitzsch H. Healthcare-associated infective endocarditis-surgical perspectives. J Clin Med 2022;11(17):4957. DOI: 10.3390/jcm11174957
7. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B. et al. International collaboration on endocarditis — prospective cohort study (ICE—PCS) investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis — prospective cohort study. Arch Intern Med 2009;169(5):463–73. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.603
8. Habib G., Erba P.A., Iung B. et al. URO-ENDO investigators. Clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. Eur Heart J 2019;40(39):3222–32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz620
9. Chen H., Zhan Y., Zhang K. et al. The global, regional, and national burden and trends of infective endocarditis from 1990 to 2019: results from the global burden of disease study 2019. Front Med (Lausanne) 2022;9:774224. DOI: 10.3389/fmed.2022.774224
10. Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д. и др. Инфекционный эндокардит неустановленной этиологии: возможности преодоления и роль микробиологистики. Кардиология 2021;61(1):87–97. DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1218
Kotova E.O., Domonova E.A., Kobalava Zh.D. et al. Infective endocarditis with unknown etiology: possibilities of conquering and role of microbiologistics. Kardiologiya = Cardiology 2021;61(1):87–97. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1218
11. 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;62(1–2):30–4. DOI: 10.24411/0235-2990-2017-00027
Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Dekhnic A.V. The practice of managing the patients with infective endocarditis in the Russian Federation. Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy 2017;62(1–2):30–4. (In Russ.). DOI: 10.24411/0235-2990-2017-00027
12. Wang A., Gaca J.G., Chu V.H. Management considerations in infective endocarditis: a review. JAMA 2018;320(1):72–83. DOI: 10.1001/jama.2018.7596
13. Nienaber J.J., Sharma Kuinkel B.K., Clarke-Pearson M. et al. International collaboration on endocarditis microbiology investigators. Methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* endocarditis isolates are associated with clonal complex 30 genotype and a distinct repertoire of enterotoxins and adhesins. J Infect Dis 2011;204(5):704–13. DOI: 10.1093/infdis/jir389
14. Delgado V., Ajmone Marsan N., de Waha S. et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J 2023;44(39):3948–4042. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad193

15. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. et al. 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):1435–86. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000296
16. Fernández-Hidalgo N., Tornos Mas P. Epidemiology of infective endocarditis in Spain in the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66(9):728–33. DOI: 10.1016/j.rec.2013.05.002
17. Ambrosioni J., Hernández-Meneses M., Durante-Mangoni E. et al. International Collaboration for Endocarditis (ICE) investigators. Epidemiological changes and improvement in outcomes of infective endocarditis in Europe in the twenty-first century: an International Collaboration on Endocarditis (ICE) prospective cohort study (2000–2012). *Infect Dis Ther* 2023;12(4):1083–101. DOI: 10.1007/s40121-023-00763-8
18. Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Кашенцева Н.А., Моритс В. Инфекционный эндокардит, вызванный грамотрицательными бактериями. *Клиницист* 2021;15(1–4):20–30. DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K651
Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Kashentseva N.A., Morits V. Infective endocarditis caused by Gram-negative bacteria. *Klinitsist = The Clinician* 2021;15(1–4):20–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K651
19. Revest M., Egmann G., Cattori V., Tattevin P. HACEK endocarditis: state-of-the-art. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14(5):523–30. DOI: 10.1586/14787210.2016.1164032
20. Pérez A., Gato E., Pérez-Llarena J. et al. High incidence of MDR and XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the MagicBullet clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(5):1244–52. DOI: 10.1093/jac/dkz030
21. Brouqui P., Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(1):177–207. DOI: 10.1128/CMR.14.1.177-207.2001
22. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111(23):e394–434. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.165564
23. Rajani R., Klein J.L. Infective endocarditis: a contemporary update. *Clin Med (Lond)* 2020;20(1):31–5. DOI: 10.7861/clinmed.cme.20.1.1
24. Cahill T.J., Prendergast B.D. Infective endocarditis. *Lancet* 2016;387(10021):882–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7
25. Baddour L.M., Weimer M.B., Wurcel A.G. et al. Management of infective endocarditis in people who inject drugs: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022;146(14):e187–201. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001090
26. Cahill T.J., Baddour L.M., Habib G. et al. Challenges in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(3):325–44. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.066
27. Котова Е.О., Кобалава Ж.Д. Практические подходы к анти-микробной терапии инфекционного эндокардита в аспекте национальных и европейских клинических рекомендаций. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2024;20(1): 85–102. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3006
Kotova E.O., Kobalava Zh.D. Practical approaches to antimicrobial therapy for infective endocarditis in the context of national and European clinical guidelines. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2024;20(1):85–102. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3006
28. Ших Е.В., Морозова Т.Е., Дроздов В.Н. и др. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного *Enterococcus faecalis*. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2019;15(4):586–92. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-586-592
Shikh E.V., Morozova T.E., Drozdov V.N. et al. Antimicrobial treatment of infective endocarditis, caused by *Enterococcus faecalis*. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):586–92. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-586-592
29. Попов Д.А., Зубарева Н.А., Дехнич А.В. Обзор доказательных данных по применению даптомицина при грамположительных инфекциях. *Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия* 2016;18(4):270281.
Popov D.A., Zubareva N.A., Dehnic A.V. Evidence based review on daptomycin use in the treatment of Grampositive infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2016;18(4):270281. (In Russ.).
30. Kouijzer J.J.P., Noordermeer D.J., van Leeuwen W.J. et al. Native valve, prosthetic valve, and cardiac device-related infective endocarditis: a review and update on current innovative diagnostic and therapeutic strategies. *Front Cell Dev Biol* 2022;10:995508. DOI: 10.3389/fcell.2022.995508
31. Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Леонтьева Н.П. и др. Инфекционный эндокардит, вызванный редким возбудителем *Burkholderia cepacia*. *Архив внутренней медицины* 2018;8(4):317–22. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-317-322
Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Leont'eva N.P. et al. Infective endocarditis caused by a rare agent *Burkholderia cepacia*. *Arhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine* 2018;8(4):317–22. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-317-322
32. Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д. и др. Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2021;17(1):153–64. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-02-14
Kotova E.O., Domonova E.A., Kobalava Zh.D. et al. Modern trends in identification of causative agents in infective endocarditis. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):153–64. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2021-02-14
33. Iversen K., Ihlemann N., Gill S.U. et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med* 2019;380(5):415–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1808312
34. Perica S.J.M., Llopis J., Gonzalez-Ramallo V. et al. Spanish Collaboration on Endocarditis – Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España (GAMES) investigators. Outpatient parenteral antibiotic treatment for infective endocarditis: a prospective cohort study from the GAMES cohort. *Clin Infect Dis* 2019;69(10):1690–700. DOI: 10.1093/cid/ciz030
35. Rajaratnam D., Rajaratnam R. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for infective endocarditis – model of care. *Antibiotics* 2023;12(8):355. DOI: 10.3390/antibiotics12020355
36. Bundgaard H., Ihlemann N., Gill S.U. et al. Long-term outcomes of partial oral treatment of endocarditis. *N Engl J Med* 2019;380(14):1373–4. DOI: 10.1056/NEJMc1902096
37. Pries-Heje M.M., Wiingaard C., Ihlemann N. et al. Five-year outcomes of the partial oral treatment of endocarditis (POET) trial. *N Engl J Med* 2022;386(6):601–2. DOI: 10.1056/NEJMc2114046
38. Baddour L.M., Weimer M.B., Wurcel A.G. et al. Management of infective endocarditis in people who inject drugs: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022;146(14):e187–201. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001090
39. Xia Y., Hu Z., Jin Q. et al. Structural characteristics, functions, and counteracting strategies of biofilms in *Staphylococcus aureus*. *Comput Struct Biotechnol J* 2025;27:488–500. DOI: 10.1016/j.csbj.2025.01.021
40. Thwaites G.E., Scarborough M., Szubert A. et al. United Kingdom Clinical Infection Research Group (UKCIRG). Adjunctive

- rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018;391(10121):668–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32456-X
41. Le Bot A., Lecomte R., Gazeau P. et al. Is rifampin use associated with better outcome in staphylococcal prosthetic valve endocarditis? A multicenter retrospective study. Clin Infect Dis 2021;72(9): e249–55. DOI: 10.1093/cid/ciaa1040
42. Guo Y., Song G., Sun M. et al. Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in *Staphylococcus aureus*. Front Cell Infect Microbiol 2020;10:107. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00107
43. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. Nat Rev Drug Discov 2003;2(2):114–22. DOI: 10.1038/nrd1008
44. Inagaki K., Lucar J., Blackshear C., Hobbs C.V. Methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: nationwide estimates of 30-day readmission, in-hospital mortality, length of stay, and cost in the United States. Clin Infect Dis 2019;69(12):2112–8. DOI: 10.1093/cid/ciz123
45. Crociani P., Schivazappa L. Epidemiology of infective endocarditis in intravenous drug users. G Ital Cardiol (Rome) 2022;23(11): 845–53. (In Italian). DOI: 10.1714/3900.38824
46. Benito N., Miro J.M., de Lazzari E. et al. ICE-PCS (International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study) investigators. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. Ann Intern Med 2009;150(9):586–94. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00004
47. Уланова В.И., Мазуров В.И. Инфекционный эндокардит. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2007. 128 с. Ulanova V.I., Mazurov V.I. Infectious endocarditis. St. Petersburg: ELBI-SPb, 2007. 128 p.
48. Gupta R., Kaushal V., Goyal A. et al. Changing microbiological profile and antimicrobial susceptibility of the isolates obtained from patients with infective endocarditis – the time to relook into the therapeutic guidelines. Indian Heart J 2021;73(6):704–10. DOI: 10.1016/j.ihj.2021.10.013
49. Schwalbe R.S., Stapleton J.T., Gilligan P.H. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. N Engl J Med 1987;316(15):927–31. DOI: 10.1056/NEJM198704093161507
50. Brilliantova A.N., Kliasova G.A., Mironova A.V. et al. Spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in two haematological centres in Russia. Int J Antimicrob Agents 2010;35(2):177–81. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.006
51. Состояние антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекций в Российской Федерации. Аналитический отчет (утвержден Методическим верификационным центром по вопросам антимикробной резистентности. Референтс-центр по клинической фармакологии Министерства Здравоохранения Российской Федерации) 2024. Доступно по: https://www.antibiotic.ru/files/406/analiticheskij_otchet_202.pdf?ysclid=mcf5c3rbsk91565965
The state of antibiotic resistance of bacterial pathogens in the Russian Federation. Analytical report 2024. Available at: https://www.antibiotic.ru/files/406/analiticheskij_otchet_202.pdf?ysclid=mcf5c3rbsk91565965
52. Li G., Walker M.J., De Oliveira D.M.P. Vancomycin resistance in *Enterococcus* and *Staphylococcus aureus*. Microorganisms 2022;11(1):24. DOI: 10.3390/microorganisms11010024
53. Fong I.W. New perspectives of infections in cardiovascular disease. Curr Cardiol Rev 2009;5(2):87–104. DOI: 10.2174/157340309788166679
54. Fowler V.G. Jr, McIntyre L.M., Yeaman M.R. et al. *In vitro* resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolates of *Staphylococcus aureus* from endocarditis patients correlates with an intravascular device source. J Infect Dis 2000;182(4):1251–4. DOI: 10.1086/315812
55. Котова Е.О., Моисеева А.Ю., Кобалава Ж.Д. и др. Нейтрофильные внеклеточные ловушки – перспективный маркер неблагоприятного прогноза у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом. Российский кардиологический журнал 2024;29(7):5624. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5624
56. Kotova E.O., Moiseeva A.Yu., Kobalava Zh.D. et al. Neutrophil extracellular traps as a promising marker of poor prognosis in operated patients with infective endocarditis. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2024;29(7):5624. (In Russ.). DOI:10.15829/1560-4071-2024-5624
57. Jung C.J., Yeh C.Y., Hsu R.B. et al. Endocarditis pathogen promotes vegetation formation by inducing intravascular neutrophil extracellular traps through activated platelets. Circulation 2015;131(6):571–81. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011432
58. Hidalgo-Tenorio C., Sadyrbaeva-Dolgova S., Enríquez-Gómez A. et al. EN-DALBACEN study group. EN-DALBACEN 2.0 Cohort: real-life study of dalbavancin as sequential/consolidation therapy in patients with infective endocarditis due to Gram-positive cocci. Int J Antimicrob Agents 2023;62(3):106918. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106918
59. Oliva A., Cogliati Dezza F., Cancelli F. et al. New antimicrobials and new therapy strategies for endocarditis: weapons that should be defended. J Clin Med 2023;12(24):7693. DOI: 10.3390/jcm12247693
60. Terrero Salcedo D.A., El-Herte R., Granada M. Oritavancin for the treatment of infective endocarditis due to Gram-positive organism. Ann Case Rep: ACRT-202 2018;(10):1–4. DOI: 10.29011/2574-7754/100102
61. Damodaran S.E., Madhan S. Telavancin: a novel lipoglycopeptide antibiotic. J Pharmacol Pharmacother 2011;2(2):135–7. DOI: 10.4103/0976-500X.81918
62. Holland T.L., Cosgrove S.E., Doernberg S.B. et al. Ceftobiprole compared to daptomycin with or without optional aztreonam for the treatment of complicated *Staphylococcus aureus* (SAB): results of a phase 3, randomized, double-blind trial (ERADICATE). N Engl J Med 2023;389(15):1390–401. DOI: 10.1056/NEJMoa2300220
63. Destache C.J., Guervil D.J., Kaye K.S. Ceftaroline fosamil for the treatment of Gram-positive endocarditis: CAPTURE study experience. Int J Antimicrob Agents 2019;53(5):644–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.01.014
64. Storey R.F., James S.K., Siegbahn A. et al. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. Platelets 2014;25(7):517–25. DOI: 10.3109/09537104.2013.842965
65. Oury C., Meyers S., Jacques N. et al. Protective effect of ticagrelor against infective endocarditis induced by virulent *Staphylococcus aureus* in mice. JACC Basic Transl Sci 2023;8(11):1439–53. DOI: 10.1016/j.jacbs.2023.02.003
66. Мангилева Т.А., Казанцева О.А., Драненко Н.Ю. и др. Воспаление и тромбообразование при постперикардитомном синдроме. Кардиологический вестник 2023;18(3):23–8. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20231803123
67. Mangileva T.A., Kazantseva O.A., Dranenko N.Yu. et al. Inflammation and thrombosis in post-pericardiotomy syndrome. Kardiologicheskii vestnik = Russian Cardiology Bulletin 2023;18(3):23–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/Cardiobulletin20231803123
68. Cutrona N., Gillard K., Ulrich R. et al. From antihistamine to anti-infective: loratadine inhibition of regulatory PASTA kinases in staphylococci reduces biofilm formation and potentiates β -lactam antibiotics and vancomycin in resistant strains of *Staphylococcus aureus*. ACS Infect Dis 2019;5(8):1397–410. DOI: 10.1021/acsinfecdis.9b00096
69. Perlmutter J.L., Forbes L.T., Krysan D.J. et al. Repurposing the antihistamine terfenadine for antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*. J Med Chem 2014;57(20):8540–62. DOI: 10.1021/jm5010682
70. Rubalskii E., Ruemke S., Salmoukas C. et al. Bacteriophage therapy for critical infections related to cardiothoracic surgery.

- Antibiotics (Basel) 2020;9(5):232.
DOI: 10.3390/antibiotics9050232
69. Mathieu D., Marroni A., Kot J. Correction to Mathieu D., Marroni A., Kot J.: 10th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. Diving Hyperb Med 2017;47(1):24–32.
DOI: 10.28920/dhm47.1.24-32
70. Lerche C.J., Schwartz F., Pries-Heje M.M. et al. Potential advances of adjunctive hyperbaric oxygen therapy in infective endocarditis. Front Cell Infect Microbiol 2022;12:805964.
DOI: 10.3389/fcimb.2022.805964
71. Özkan M.T., Vural A., Çiçek Ö.F. et al. Is hyperbaric oxygen or ozone effective in experimental endocarditis? J Surg Res 2016;202(1):66–70.
DOI: 10.1016/j.jss.2015.12.006

Вклад авторов

А.А. Клименко: окончательное утверждение рукописи;
Е.О. Зайнутдинова, М.О. Анищенко, В. Мориц: написание и редактирование статьи;
Н.А. Демидова, Н.С. Чипигина: концепция и дизайн исследования, написание и редактирование статьи.

Authors' contributions

A.A. Klimenko: manuscript final approval;
E.O. Zainutdinova, M.O. Anishchenko, V. Morits: article writing and editing;
N.A. Demidova, N.S. Chipigina: concept and design of the study, article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
Е.О. Зайнутдинова / E.O. Zainutdinova: <https://orcid.org/0009-0007-4140-6276>
М.О. Анищенко / M.O. Anishchenko: <https://orcid.org/0000-0001-6462-0899>
В. Мориц / V. Morits: <https://orcid.org/0000-0001-5675-9487>
Н.А. Демидова / N.A. Demidova: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>
Н.С. Чипигина / N.S. Chipigina: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0437>

Конфликт интересов. А.А. Клименко является заместителем главного редактора журнала «Клиницист» с 2023 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Н.А. Демидова является научным редактором журнала «Клиницист» с 2012 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Данная статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of interest. A.A. Klimenko has been the deputy editor-in-chief of the Clinician journal since 2023 but is not related to the decision to publish the article. N.A. Demidova has been the scientific editor of the Clinician journal since 2012 but is not related to the decision to publish the article. This article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.