

Раздел IV. Лечение инфекционного эндокардита

УДК 616.126-002-022-084-085

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Е.Н. Николаевский, д. м. н., доцент, кафедра терапии,
ГОУ ВПО «Самарский военно-медицинский институт Минобороны РФ»

Проблема инфекционного эндокардита с каждым годом приобретает все большую актуальность вследствие неуклонного роста заболеваемости, атипичности течения и поздней диагностики, а также неудовлетворительных результатов лечения. В настоящей работе описаны рекомендации современных принципов профилактики и лечения инфекционного эндокардита.

Every year the problem of infectious endocarditis is becoming more acute because of continuous increase of the disease level, atypical course of the disease, late diagnostics and unsatisfactory results of treatment. The author gives recommendations on modern principles of prophylaxis and treatment of infectious endocarditis.

Рабочей группой Европейского общества кардиологов по изучению инфекционного эндокардита (ИЭ) созданы рекомендации с предоставлением имеющихся доказательств преимуществ и риска каждой диагностической или терапевтической процедуры (таблица 1) [1].

Профилактика инфекционного эндокардита

Для профилактики антибиотика следует назначать до развития предполагаемой бактериемии. Если этого не происходило, то их следует применить внутривенно (в/в) в течение 2-3 часов. Предшествующий ИЭ, наличие искусственных клапанов сердца (ИК) или других инородных материалов, протоков, созданных хирургическим способом, сложные врожденные пороки, сопровождающиеся цианозом, расцениваются как ситуации высокого риска. У больных с высоким уровнем риска (таблица 2) следует использовать профилактику. Это класс I рекомендаций, основанных на уровне доказательств C. Несердечными факторами риска (ФР) считают преклонный возраст и условия, способствующие развитию небактериальных тромботических вегетаций, нарушение иммунной и неиммунной защиты, частые бактериемии. Процедуры, которые могут вызвать бактериемию и при которых рекомендуется антимикробная профилактику, представлены в таблице 3. Профилактику не следует проводить при катетеризации сердца.

Таблица 1. Уровень рекомендаций и доказательств [1]

Класс I – Доказательства и/или общее соглашение о том, что проведенное лечение или диагностический подход являются благоприятными, полезными и эффективными
Класс II – Противоречивые доказательства и/или расхождение мнений о полезности/эффективности лечения или диагностических мероприятий II a – Значимость доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности; II b – Полезность/эффективность менее определено установлено доказательством/мнением
Класс III – Доказательства и/или общее соглашение о том, что лечебное или диагностическое мероприятие неэффективны и в некоторых случаях могут быть вредны. Уровень доказательности: A – По крайней мере, два рандомизированных исследования, поддерживающих рекомендацию; B – Единственное рандомизированное исследование и/или мета-анализ нерандомизированных исследований, поддерживающих рекомендацию; C – согласованное мнение экспертов основано на исследованиях и клиническом опыте

Таблица 2. Антимикробная профилактика при заболеваниях сердца

ИК сердца*
Сложные врожденные пороки сердца с цианозом*
Предшествующий ИЭ*
Хирургически созданные системные или легочные протоки*
Приобретенные заболевания клапанов сердца
Пролапс митрального клапана с клапанной регургитацией или серьезное утолщение клапана
Врожденные пороки сердца, кроме дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП), включая двустворчатые аортальные клапаны
Гипертрофическая кардиомиопатия
Примечание: * – группа высокого риска.

Таблица 3. Диагностические и терапевтические вмешательства, вызывающие бактериемию

1. Бронхоскопия (жесткий инструмент)
2. Цистоскопия во время инфекции мочевых путей
3. Биопсия мочевыводящих путей, предстательной железы
4. Стоматологические процедуры с риском травмы десен/слизистой
5. Тонзиллэктомия и аденоидэктомия
6. Расширение пищевода, склеротерапия
7. Инструментальные манипуляции при обструкции билиарного тракта
8. Трансуретральная резекция предстательной железы
9. Уретральные инструментальные манипуляции/дилатация
10. Литотрипсия
11. Гинекологические процедуры при наличии инфекции

Таблица 4. Профилактические режимы антибиотиков

<ul style="list-style-type: none"> Стоматологические, оральные, респираторные и пищеводные процедуры (П): <ul style="list-style-type: none"> нет аллергии на пенициллин: амоксициллин, 2,0 г (детям 50 мг/кг), внутрь, за 1 час до П; при невозможности принимать лекарства внутрь: амоксициллин или ампициллин, 2,0 г (детям 50 мг/кг), в/в, за 1/2-1 час до П; при аллергии на пенициллин: клиндамицин, 600 мг (детям 20 мг/кг) или азитромицин/klarитромицин, 500 мг (детям 15 мг/кг) за 1 час до П. Урогенитальные и гастроинтестинальные П: <ul style="list-style-type: none"> нет аллергии на пенициллин: группа высокого риска – ампициллин или амоксициллин, 2 г, в/в + гентамицин, 1,5 мг/кг, в/в, за 1/2-1 час до П; 6 ч после П ампициллин или амоксициллин 1,0 г, внутрь; группа среднего риска – ампициллин или амоксициллин, 2 г, в/в (детям 50 мг/кг) за 1/2-1 час до П или амоксициллин, 2,0 г (детям 50 мг/кг), внутрь, за 1 час до П; при аллергии на пенициллин: группа высокого риска – ванкомицин, 1 г (детям 20 мг/кг) более 1-2 часов до П + гентамицин, 1,5 мг/кг, в/в, или в/м; группа среднего риска – ванкомицин (см. выше) без гентамицина.

Профилактика нацелена, главным образом, на зеленящие стрептококки и микроорганизмы НАСЕК (группа бактерий, состоящих из *Haemophilus spp*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) перед стоматологическими процедурами, манипуляциями на дыхательных путях и пищеводе; на энтерококки и *Streptococcus bovis* перед гастроинтестинальными и урогенитальными инструментальными исследованиями. Несмотря на недостаток убедительных доказательств, профилактика антибиотиками (таблица 4) является классом I рекомендаций, основанных на уровне доказательств C.

Антимикробная терапия инфекционного эндокардита

Всех больных со стрептококковым ИЭ следует лечить не менее 2 недель в стационаре и наблюдать по поводу возможных сердечных и несердечных осложнений. Затем больные могут быть направлены на амбулаторное лечение и парентеральную терапию антибиотиками. Рекомендации по лечению стрептококкового ИЭ основаны на последовательных результатах большого количества исследований – класс I рекомендаций, основанный на уровне доказательств B (таблица 5).

Энтерококки обычно устойчивы к большому числу антимикробных агентов, включая аминогликозиды – MIC для гентамицина 4-64 мг/л (таблица 6). Продолжительность лечения должна быть не менее 4 недель для комбинированной терапии и, по крайней мере 6 недель в осложненных случаях, у больных при наличии симптомов > 3 месяцев и у больных эндокардитом ИК (ЭИК). Это класс IIa рекомендаций основан на уровне доказательств B.

Уровень гентамицина должен быть < 0,1 мг/л, чтобы избежать нефро- и ототоксического действия. Оптимальное действие ванкомицина достигается, если сывороточные концентрации постоянно сохраняются превышающими по крайней мере в 2-4 раза MIC возбудителя (10-15мг/л). У больных с нормальной почечной функцией уровни лекарств достаточно проконтролировать однажды, но если они комбинируются с аминогликозидами, то это следует делать 2-3 раза в неделю.

ИЭ, вызванный устойчивым к метициллину *S. aureus* (MRSA), труден для лечения, т.к. большинство штаммов также устойчивы к большинству аминогликозидов. Если клиническое течение осложнено, лечение должно быть таким же, как при ЭИК. Коагулазонегативные виды, вызывающие ЭИК в течение первого года после замены клапана, обычно устойчивы к метициллину. Терапия выбора состоит в комбинации ванкомицина и рифампицина по крайней мере на 6 недель с дополнением гентамицина в течение первых 2 недель. Несмотря на недостаток рандомизированных исследований уровню доказательств A, доступный научный материал убедителен и соответствует классу I рекомендаций (таблица 7).

Антимикробная терапия при инфицировании постоянно имплантированных головок пейсмейкеров основывается на результатах гемокультуры и микробной чувствительности. Продолжительность терапии в большинстве случаев должна быть 4-6 недель. Обычно рекомендуется удаление всей имплантированной системы.

У внутривенных наркоманов метициллин-чувствительный *S. aureus* (MSSA) является возбудителем в 60-70% случаев ИЭ. Трехстворчатый клапан поражается более чем в 70%. Наиболее частый возбудитель (*S. aureus*) должен быть всегда прикрыт антибиотическим режимом. Лечение включает либо пенициллиназоустойчивые пенициллины или ванкомицин, в зависимости от местного преобладания MRSA. Если больной наркозависим, химиотерапия должна включать антисинегнойный препарат. Если внутривенный наркоман использует коричневый героин, растворенный в лимонном соке, среди возбудителей следует подозревать *Candida* и добавить антигрибковое лечение.

Таблица 5. Антибиотикотерапия стрептококкового ИЭ естественных (ЕК) и ИК

<p>Режим А: ИЭ ЕК; полная чувствительность к пенициллину (MIC ≤ 0,1 мг/л)</p> <ul style="list-style-type: none"> больные ≤ 65 лет, нормальный уровень креатинина: пенициллин G 12-20 млн. Ед./24ч в/в, разделенный на 4-6 доз, в течение 4 недель + гентамицин 3 мг/кг/24ч в/в (максимально 240 мг/сут), разделенный на 2-3 дозы в течение 2 недель больные с неосложненным течением и быстрым клиническим ответом лечения в стационаре: пенициллин G 12-20 млн.Ед./24 ч IV, разделенный на 4-6 доз, в течение 2-4 недель с амбулаторным лечением после 7-дневного на терапию больные ≥ 65 лет и/или повышенным уровнем креатинина, или аллергией к пенициллину: пенициллин G, адаптированный к почечной функции в течение 4 недель или цефтриаксон 2г/24ч в/в (b) одной дозы в течение 4 недель больные с аллергией к пенициллину или цефалоспорином ванкомицин, 30мг/кг/24ч в/в, разделенный на 2 дозы в течение 4 недель
<p>Режим В: чувствительность к пенициллину (MIC > 0,1-0,5 мг\л) или ИЭ ИК пенициллин G 12-20 млн.Ед./24ч в/в, разделенный на 4-6 доз, или (b) цефтриаксон 2г/24ч в/в одной дозой, оба препарата в течение 4 недель + гентамицин 3мг/кг/24ч в/в, разделенный на 2-3 дозы в течение 2 недель (с) с последующим цефтриаксоном 2г/24ч в/в в течение дополнительных 2 недель ванкомицин в течение 4 недель (дозы см. выше)</p>
<p>Режим С: устойчивость к пенициллину (MIC > 0,5 мг\л) (d)</p> <p>Примечание: MIC – minimum inhibitory concentration (минимальная подавляющая концентрация; а – для 2 недель амбулаторно: цефтриаксон, 2г/24ч в/в одной дозой; b – особенно для больных с аллергией к пенициллину; с – 2-3 мг/кг нетилмицина один раз в сутки может быть альтернативой (пиковый сывороточный уровень < 16 мг/л; d – высокий уровень устойчивости к пенициллину или цефтриаксону (MIC > 8 мг/л) и высокий уровень устойчивости к гентамицину (MIC > 500 мг/л) или устойчивости к ванкомицину или тейкопланину (MICK 4 мг/л) редко встречается среди штаммов стрептококков. В подобных ситуациях показано расширенное тестирование чувствительности и тесное сотрудничество с клиническим микробиологом.</p>

Таблица 6. Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного энтерококками и стрептококками, устойчивыми к пенициллину

<p>Пенициллин MIC < 0,8 мг/л и для гентамицина MIC < 500 мг/л Пенициллин G 16-20 млн. Ед. в 4-6 дозах + гентамицин 3мг/кг/сут в/в (макс. 240 мг/сут), разделенный на 2 дозы в течение 4 недель Больные с аллергией к пенициллину со штаммами, чувствительными к пенициллин/гентамицину Ванкомицин, 30мг/кг/день, в/в, разделенный на 2 дозы + гентамицин (дозировка выше) в течение 6 недель Пенициллинустойчивые штаммы, MIC > 8мг/л (а) Ванкомицин + гентамицин (дозировка выше) в течение 6 недель Ванкомицинустойчивые штаммы, включая штаммы с низкой устойчивостью к ванкомицину (MIC > 4-16 мг/л) или высокой устойчивостью к гентамицину (а) Показана помощь опытного микробиолога. Если антимикробная терапия неэффективна, то следует провести раннюю замену клапана Примечание: а – при устойчивых энтерококках может быть применен оксазолидинон, только после консультации.</p>
--

У наркоманов с подлежащими поражениями клапана и/или с левосторонним вовлечением сердца химиотерапия должна

быть направлена против стрептококков и энтерококков. В случаях, осложненных сепсисом, тяжелой дисфункцией клапанов, нарушениями проводимости или эмболиями, эмпирическую антимикробную терапию следует начинать после трех взятых гемокультур. Рекомендации при эмпирической антибиотикотерапии (до получения микробиологических результатов) и культуры негативном эндокардите (КНЭ) представлены в таблице 8.

Развитие региональной антибиотикорезистентности делает необходимым внесение изменений в рекомендуемые антибиотические режимы. В России и СНГ целесообразно использовать не гентамицин, к которому сейчас устойчивы 30–40% штаммов микробов, а другие аминогликозиды, амикацин или нетилмицин. Быстрая и эффективная антимикробная терапия может помочь предупредить эмболии. Если больной длительно применяет антикоагулянты внутрь, терапия кумарином должна быть прекращена и немедленно заменена гепарином после установления диагноза ИЭ.

После эмболического осложнения риск рецидива высок, поэтому при мозговой эмболии сердечная хирургия для предупреждения рецидива не противопоказана, если проводится в ранние сроки – в течение 72 часов, и церебральное кровоизлияние исключено компьютерной томографией головы перед операцией. Если операцию выполнить в ранние сроки невозможно, то рекомендуется отложить ее на 3–4 недели.

Таблица 8. Антимикробное лечение при КНЭ или, если терапия является неотложной, а причинный организм не выявлен

<p>ИЭ ЕНК: Ванкомицин, 15 мг/кг, в/в, каждые 12 часов (а, б) 4–6 недель + Гентамицин, 1,0 мг/кг, в/в, каждые 8 часов 2 недели</p> <p>ИЭ ИК: Ванкомицин, 15 мг/кг, в/в, каждые 12 часов 4–6 недель + Рифампицин, 300–400 мг, внутрь, каждые 8 часов 4–6 недель + Гентамицин, 1,0 мг/кг, в/в, каждые 8 часов 2 недели</p> <p>Примечание: а – максимум 2 г/день; б – может быть добавлен аминопенициллин.</p>

Хирургия активного ИЭ естественных клапанов сердца

Показаниями для срочного хирургического вмешательства служат: сердечная недостаточность вследствие острой аортальной или митральной регургитации, устойчивая лихорадка и бактериемия в течение 8 дней, несмотря на адекватную антимикробную терапию; появление абсцессов, фистул, разрывов одного или нескольких клапанов, нарушения проводимости или миокардита, указывающие на распространение процесса, вовлечение микроорганизмов, часто не поддающихся антимикробной терапии (грибы, *Brucella*, *Coxiella*).

Если вегетации на митральном клапане > 10 мм или они увеличиваются в размере, несмотря на антибиотикотерапию, раннее оперативное вмешательство также показано.

Хирургическое вмешательство после рецидивирующей легочной эмболии необходимо, если вегетация на трехстворчатом клапане > 20 мм.

Хирургия активного ИЭ искусственных клапанов сердца

Показаниями к операции являются ранний ИЭ ИК (< 12 месяцев после операции), поздний ИЭ ИК (> более 12 месяцев после операции), осложненный дисфункцией протеза, включая значительные околоклапанные фистулы или закупорки, устойчивую положительную гемокультуру, образование абсцессов, нарушения проводимости и большие вегетации, особенно если инфицирующими агентами являются стафилококки. Послеоперационный полный курс антимикробной терапии должен быть проведен, несмотря на длительность лечения перед операцией, в течение 7–15 дней после вмешательства.

Таблица 7. Антибиотикотерапия стафилококкового ИЭ

<p>Режим А: ИЭИК MSSA (а) без аллергии к пенициллину оксациллин (б) 8–12 г/24 ч в/в, разделенный на 3–4 дозы в течение 4 недель (с), + гентамицин 3 мг/кг/24 ч в/в, (максимально 240 мг/сут), разделенный на 2–3 дозы в первые 3–5 суток лечения</p> <p>MSSA (а) с «аллергией» к пенициллину (д) ванкомицин 30 мг/кг/сут в/в, разделенный на 2 дозы в течение 4–6 недель (ф) плюс + гентамицин 3 мг/кг/24 ч в/в (максимально 240 мг/сут), разделенный на 2–3 дозы в первые 3–5 суток лечения</p> <p>MRSA (г) ванкомицин 30 мг/кг/сут. в/в, разделенный на 2 дозы (е) в течение 6 недель</p> <p>Режим В: эндокардит, вовлекающий искусственные материалы/протезы клапанов сердца</p> <p>MSSA (а) оксациллин (б) 8–12 г/24 ч в/в, разделенный на 3–4 дозы + рифампицин 900 мг/24 ч в/в, разделенный на 3 дозы, оба в течение 6–8 недель, + гентамицин 3 мг/кг/24 ч в/в (максимально 240 мг/день), разделенный на 2–3 дозы в первые 2 недели лечения MRSA (г), CONSh, I ванкомицин 30 мг/кг/сут в/в, разделенный на 2 дозы (е) в течение 6 недель плюс рифампицин, 900 мг/24 ч в/в, разделенный на 3 дозы, + гентамицин (j) (максимально 240 мг/сут) разделенный на 2–3 дозы, все в течение 6–8 недель</p> <p>Примечание: а – чувствительный к метициллину <i>S. Aureus</i>; б – или аналоги; с – исключая наркозависимых, для которых 2-недельное лечение может быть достаточным; д – для обоих немедленная (IgE) реакция и реакция гиперчувствительности во время лечения; е – инфузия в течение 60 мин; ф – полное лечение для больных, сначала принимавших оксациллин, должно быть, по крайней мере, 4 недели, эти больные не должны получать второй курс гентамицина; г – метициллин-устойчивый <i>S. aureus</i>; h – коагулазо-негативные стафилококки, при оксациллин-чувствительных CONS, ванкомицин должен быть заменен оксациллином; i – при устойчивых стафилококках может быть применен оксазолидинон; j – если была показана чувствительность к гентамицину <i>in vitro</i>, гентамицин добавляется при MRSA для полного курса, но при CONS только в первые 2 недели лечения. Если организм устойчив ко всем аминогликозидам, гентамицин может быть заменен фторхинолоном.</p>

Приведенные рекомендации полезны практически всем врачам в процессе принятия клинических решений.

ЛИТЕРАТУРА

1. ESC guidelines on prevention, diagnosis and treatment on infective endocarditis. Eur. Heart J. 2004; 25: 267 – 76.