

ЕНДОКАРДИТ: СУЧАСНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ПРОФІЛАКТИКИ, ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ*

Endocarditis: current guidelines on prophylaxis, diagnosis and treatment
G. M. Auten, V. Del Bene
Consultant, May 1996: 973—993

Лікування

Емпіричне лікування. Починайте антибіотикотерапію, як тільки ви запідозрите інфекційний ендокардит, особливо коли симптоматика вказує на блискавичний перебіг. Вибір препарату ґрунтується на найбільшій вірогідності збудника. Наприклад, якщо пацієнти не мали захворювань, схильних ускладнюватися ендокардитом, подумайте про *Streptococcus viridans*, імовірно, одонтогенного походження. На цей випадок рекомендують застосувати лише пеніцилін або комбінацію пеніциліну з гентаміцином.

Ін'єкційна наркоманія в анамнезі, наявність внутрішньосудинного протезного матеріалу або відкритої рани збільшує ризик інфікування *Staphylococcus aureus* або коагулазо-негативними штамми стафілокока. Тому в таких випадках доцільно призначити антистафілококові антибіотики.

Хвороби товстої кишки (рак або коліт) в анамнезі викликають підозру на ентерококовий ендокардит або ендокардит, спричинений *Streptococcus bovis*. Інфекційний ендокардит у ВІЛ-позитивних пацієнтів, як звичайно, зумовлений штамми стафілокока. Найчастішим джерелом інфекції є внутрішньовенне введення наркотиків або тривале перебування центрального внутрішньовенного катетера з метою постійного введення медикаментів. Володійте інформацією про наявні резистентні штамми у вашій місцевості, щоб зробити найліпший вибір емпіричної антибіотикотерапії, доки не отримано результатів посіву крові.

Специфічне лікування. Коли стають відомими результати посіву крові, скоригуйте призначення відповідно до даних про чутливість збудника. Оскільки постійно зростає антибактеріальна резистентність багатьох мікроорганізмів, то щодо кожного виділеного збудника треба провести повне тестування. У таблиці 5 узагальнено рекомендації Американської кардіологічної асоціації 1995 року щодо лікування інфекційного ендокардиту.

Пеніцилін G залишається антибіотиком вибору для ґрампозитивних мікробів зі збереженою чутливістю. Цефтріаксон, який призначають раз на день протягом 4 тижнів, тепер застосовують для лікування ендокардиту, зумовленого чутливими до пеніциліну *Strep. viridans, bovis* і мікроорганізмами НАСЕК. Незабаром, мабуть, рекомендуватимуть 2-тижневий курс цефтріаксону (раз на день) у поєднанні з аміноглікозидом при неускладнених випадках стрептококового ендокардиту з повністю чутливим збудником.

Резистентні до антибіотиків ентерококи

Проблема зростання резистентності ентерококів до антибіотиків кидає тепер новий виклик лікуванню ендокардиту. Смертність при ентерококових ендокардитах

* Закінчення. Початок у попередньому числі журналу.

сягає 20%; цей показник, схоже, буде зростати при збільшенні кількості випадків ендокардиту, зумовлених цими резистентними штамми.

Резистентність у минулому. Ентерококи є відносно резистентними до пеніциліну, пеніцилінів широкого спектру (піперацилін, карбеніцилін, тикарцилін), деяких аміноглікозидів (гентаміцин та стрептоміцин) і ванкоміцину. Адекватні концентрації цих антибіотиків тільки пригнічують, але не вбивають ці мікроорганізми. Ентерококи також резистентні до кліндаміцину, напівсинтетичного пеніциліну і всіх цефалоспоринів. Незважаючи на це, лікування, яке поєднує аміноглікозид (гентаміцин або стрептоміцин) з пеніциліном, ампіциліном або ванкоміцином, має синергічний бактерицидний ефект.

Нові випадки резистентності. Високу резистентність до стрептоміцину, яку вперше зафіксовано у 1970 році, виявляють протягом останніх років у великій кількості висіяних штамів. Виражена резистентність до гентаміцину (опосередкована через плазмідні) останнім часом помічена в принаймні 20% виділених штамів. Це робить поєднання антибіотиків з цими аміноглікозидами неефективним. Не проведено надійних досліджень інших аміноглікозидів (тобраміцин і амікацин) з метою прогнозування синергічності бактерицидного впливу на ентерококи.

Внаслідок змін у білках, що зв'язують пеніцилін, тепер виникає виражена хромосомна резистентність до пеніциліну та ампіциліну в штамів ентерококів, зокрема *Enterococcus faecium*. Ентерококи також можуть виробляти бета-лактамазу, яку можна виявити за допомогою хромогенних тестів. Ентерококи, які продукують бета-лактамазу, можуть реагувати на інгібіторні щодо бета-лактамаз комбінації антибіотиків, наприклад, ампіцилін і сульбактам.

Врешті, і, можливо, це найважливіше, все частіше виявляють виражену резистентність до ванкоміцину. Знову ж таки, це призводить до втрати синергічної активності проти мікроорганізмів і, ймовірно, втрати усякої можливості антибіотикотерапії при ентерококовій інфекції. Деякі резистентні до ванкоміцину штами будуть чутливими до тейкопланіну (дослідний препарат) або квінупрестину/далфопрестину, RP59500 (також дослідний препарат) або зберігатимуть чутливість до пеніцилінів та аміноглікозидів.

Може виявитись корисним дослідження бактерицидного синергізму. Хоча поєднання фторохінолону з рифампіном корисне при інфекціях інших локалізацій, однак воно, мабуть, не буде ефективним при цих резистентних інфекціях, оскільки вимагає досягнення високої бактерицидної активності у сироватці. Для пацієнтів з таким ураженням тільки кардіохірургічне втручання може дати надію на одужання.

Пацієнти з неускладненим, чутливим до метициліну інфекційним ендокардитом, який викликаний *Staphylococcus aureus* і обмежений ураженням тільки тристулкового клапана (наприклад, в ін'єкційних наркоманів), можуть бути відповідними кандидатами для 2-тижневого лікування пеніциліназо-резистентними пеніцилінами (нафцилін або оксацилін) у поєднанні з аміноглікозидом. Ванкоміцин не рекомендують для такого короткого курсу, оскільки він часто виявляється неефективним. Для ВІЛ-інфікованих або осіб з пригніченим імунітетом також не призначають короткотривалої терапії.

4-6-тижневий курс ванкоміцину, який застосовують для інших типів інфекційного ендокардиту, повільніше дає ефект, ніж застосування пеніциліназо-резистентних пеніцилінів. Можливі причини цього – вищий нирковий кліренс, гірше проникнення у вегетації та повільніше досягнення бактерицидного ефекту.

Таблиця 5.
Режими антибіотикотерапії при інфекційному ендокардиті

Антибіотик	Доза, шлях введення	Тривалість
При ендокардиті нативних клапанів внаслідок інфікування чутливими до пеніциліну <i>Streptococci viridans et bovis</i>		
Пеніцилін G натрію	12—18 мільйонів одиниць на день внутрішньовенно постійно або в 6 розділених дозах	4 тижні
або		
Цефтриаксон	2 г на день внутрішньовенно або внутрішньом'язово	4 тижні
або		
Пеніцилін G натрію	12—18 мільйонів одиниць на день внутрішньовенно постійно або в 6 розділених дозах	2 тижні
плюс		
Гентаміцин	1 мг/кг внутрішньовенно або внутрішньом'язово кожні 8 годин	2 тижні
або		
Ванкоміцин	30 мг/кг/день внутрішньовенно у 2 розділених дозах; не перевищувати дозу 2 г на день, крім тих випадків, коли монітують вміст препарату в сироватці	4 тижні
При ендокардиті нативних клапанів внаслідок інфікування <i>Streptococci viridans et bovis</i> , які є відносно чутливими до пеніциліну G		
Пеніцилін G натрію	18 мільйонів одиниць на день внутрішньовенно	4 тижні
плюс		
Гентаміцин	1 мг/кг внутрішньовенно або внутрішньом'язово кожні 8 годин	2 тижні
або		
Ванкоміцин	30 мг/кг/день внутрішньовенно у 2 розділених дозах; не перевищувати 2 г на день, крім тих випадків, коли монітують вміст препарату в сироватці	4 тижні
При ентерококковому ендокардиті		
Пеніцилін G натрію	18—30 мільйонів одиниць на день внутрішньовенно постійно або в 6 розділених дозах	4—6 тижнів
плюс		
Гентаміцин	1 мг/кг внутрішньовенно або внутрішньом'язово кожні 8 годин	4—6 тижнів
або		
Ампіцилін	12 г на день внутрішньовенно постійно або в 6 розділених дозах	4—6 тижнів
плюс		
Гентаміцин	1 мг/кг внутрішньовенно або внутрішньом'язово кожні 8 годин	4—6 тижнів
або		
Ванкоміцин	30 мг/кг/день внутрішньовенно у 2 розділених дозах; не перевищувати 2 г на день, крім тих випадків, коли монітують вміст препарату в сироватці	4—6 тижнів
плюс		
Гентаміцин	1 мг/кг внутрішньовенно або внутрішньом'язово кожні 8 годин	4—6 тижнів

Таблиця 5. (Закінчення)

Антибіотик	Доза, шлях введення	Тривалість
При ендокардиті нативних клапанів унаслідок інфікування <i>Staphylococcus</i> за відсутності штучних матеріалів ¹		
А. Стафілококи, які чутливі до метициліну, пацієнти без алергії на бета-лактами		
Нафцилін або оксацилін плюс (необов'язково) Гентаміцин	2 г внутрішньовенно кожні 4 години	4–6 тижнів
	1 мг/кг внутрішньовенно або внутрішньом'язово кожні 8 годин	3–5 днів
Пацієнти з алергією на бета-лактами		
Цефазолін ² плюс (необов'язково) Гентаміцин	2 г кожні 8 годин	4–6 тижнів
	1 мг/кг внутрішньовенно або внутрішньом'язово кожні 8 годин	3–5 днів
або		
Ванкоміцин	30 мг/кг/день внутрішньовенно у 2 розділених дозах; не перевищувати 2 г на день, крім тих випадків, коли моніторують вміст препарату в сироватці	4–6 тижнів
В. Стафілококи, які резистентні до метициліну		
Ванкоміцин	30 мг/кг/день внутрішньовенно у 2 розділених дозах; не перевищувати 2 г на день, крім тих випадків, коли моніторують вміст препарату в сироватці	4–6 тижнів
При стафілококовому ендокардиті за наявності штучних клапанів або інших штучних матеріалів		
А. Стафілококи, які чутливі до метициліну		
Нафцилін або оксацилін плюс Рифампін і Гентаміцин	2 г внутрішньовенно кожні 4 години	6 тижнів або триваліше
	300 мг per os кожні 8 годин	6 тижнів або триваліше
	1 мг/кг внутрішньовенно або внутрішньом'язово кожні 8 годин	2 тижні
В. Стафілококи, які резистентні до метициліну		
Ванкоміцин плюс Рифампін і Гентаміцин	30 мг/кг/день внутрішньовенно у 2 розділених дозах; не перевищувати 2 г на день, крім тих випадків, коли моніторують вміст препарату в сироватці	6 тижнів або триваліше
	300 мг per os кожні 8 годин	6 тижнів або триваліше
	1 мг/кг внутрішньовенно або внутрішньом'язово кожні 8 годин	2 тижні
При ендокардиті унаслідок інфікування НАЕК-мікроорганізмами		
Цефтриаксон ³ або Ампіцилін плюс Гентаміцин	2 г на день внутрішньовенно або внутрішньом'язово	4 тижні
	12 г на день внутрішньовенно постійно або в 6 розділених дозах	4 тижні
	1 мг/кг внутрішньовенно або внутрішньом'язово кожні 8 годин	4 тижні

НАЕК — *Naemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* і *Kingella kingae*

¹ Якщо виявлено чутливі до пеніциліну стафілококи, то застосуйте пеніцилін G

² Можна замінити на інший цефалоспорин першого покоління в еквівалентній дозі

³ Можна замінити на цефотаксим або інший цефалоспорин третього покоління. Усі дозування вказано для пацієнтів з нормальною функцією нирок

Амбулаторне лікування

Міркування щодо дозувань. Коли стан пацієнта стабілізується, про що свідчать припинення гарячки та епізодів емболії, стерильність крові (підтверджена серійними посівами крові) і стабілізація серцево-судинної системи без ознак застійної серцевої недостатності, то останні дні чи тижні лікування антибіотиками хворий може закінчити вдома або в денному стаціонарі. Якщо схема включає пеніцилін і гентаміцин, то пеніцилін можна призначати за допомогою спеціальної помпи, яка автоматично подає розраховану дозу у визначений час із резервуару, що містить добову дозу медикамента. Аміноглікозид також вводять у визначений час. Ще зручніше, коли схема включає цефтріаксон, який вводять раз на день.

Внутрішньовенний доступ. Вибір внутрішньовенного доступу залежить від ваших і вашого пацієнта уподобань. Центральний катетер у периферичну вену (PICC) можна поставити у звичайній палаті. Цей катетер безпечний і зручний, його можна залишити у вені на весь період лікування.

Ускладнення при застосуванні катетерів трапляються рідко, іноді виникає тромбофлебіт, інфекція або пошкодження катетера (перелом, емболізація або тромбування). Коли виникають якісь проблеми, цей катетер легко забрати. Нам не відомі результати рандомізованих контрольованих досліджень, які б порівнювали ефективність описаного катетера з іншими центральними катетерами. Натомість літературні дані свідчать, що центральний катетер, який вводять через периферичну вену, є прийнятним методом тривалої внутрішньовенної антибіотикотерапії. Перед введенням внутрішньовенного пристрою на тривалий час, треба пересвідчитися у стерильності крові. Стерильність слід підтримувати для запобігання інфекціям, пов'язаним з наявністю катетера.

У деяких пацієнтів можна застосувати периферичні внутрішньовенні катетери, проте їх треба змінювати кожні 3 дні. Однак при тривалому лікуванні такий доступ не є зручним. Крім того, деякі антибіотики зумовлюють біль при інфузії через периферичну вену і можуть викликати флебіт.

Таблиця 6.
Найчастіші показання
для хірургічного лікування інфекційного ендокардиту

- | |
|---|
| ◆ Рефрактерна застійна серцева недостатність (типовіша для інфекційних ендокардитів лівої половини серця) |
| ◆ 2 і більше серйозних системних епізодів емболії |
| ◆ Неконтрольована інфекція (типовіша для інфекційних ендокардитів правих відділів серця) |
| ◆ Дисфункція клапана |
| ◆ Неефективна антибактеріальна терапія |
| ◆ Резекція мікотичної аневризми |
| ◆ Більшість випадків ендокардиту штучного клапана |
| ◆ Локальні гнійні ускладнення (наприклад, параклапанні або міокардіальні абсцеси з порушенням провідної системи, серцевою блокадою) |

Нагляд за стабільним пацієнтом. Пацієнтів, які закінчують курс антибіотикотерапії вдома, треба оглядати один раз на тиждень.

Збір анамнезу. Шукайте імовірні ускладнення, розпитуючи про:

◆ задишку, ортопноє, набряки нижніх кінцівок (вказують на застійну серцеву недостатність внаслідок посилення регургітації на клапані, аритмії або поширення внутрішньосерцевої інфекції з погіршенням систолічної функції серця)

◆ біль голови, важку гематурію, біль у суглобах, ураження шкіри, неврологічні скарги (вказують на імовірну емболію); гарячку і озноб (вказують на імовірну невдачу лікування або персистенції інфекції)

◆ побічні дії антибіотиків, які можуть включати пронос (наприклад, коліт, викликаний *Clostridium difficile*), алергічні реакції (наприклад, висипка, свербіж, синовіт) та індуковану аміноглікозидами рено- і ототоксичність. Для скринінгу останнього ускладнення треба зробити вихідну і подальші контрольні (з інтервалом в 1 місяць) аудіограми та вестибулограми.

Клінічний огляд. Шукайте зміни характеристик серцевого шуму, серцево-судинну декомпенсацію, автоімунні феномени та ознаки емболії. Оцініть внутрішньовенний катетер, завжди зберігаючи високий ступінь підозри щодо можливих пов'язаних з ним проблем (тромбоз, інфікування та (рідко) перелом і протікання). Коли ви виявляєте ознаки чи симптоми, які свідчать про можливу невдачу лікування, погіршення клапанної вади, декомпенсовану застійну недостатність або емболію, негайно оцініть можливість заміни антибіотика і/або хірургічного втручання.

Лабораторні дослідження. Виконуйте загальний аналіз крові, визначайте показники ниркової і печінкової функції, електроліти сироватки принаймні раз на тиждень для виявлення побічних ефектів медикаментозної терапії. Хоча б раз на тиждень визначайте концентрацію аміноглікозидів у сироватці для виявлення токсичних рівнів і забезпечення адекватних максимальних рівнів препаратів.

Повторно робіть посів крові, якщо ви припускаєте невдачу лікування. Протягом багатьох років тривають дискусії про застосування бактерицидних титрів сироватки (це найвище розведення сироватки пацієнта під час антибіотикотерапії, яке ще знищує стандартний інокулят інфікуючого мікроорганізму *in vitro*). Як звичайно, немає необхідності проводити це дослідження, однак воно може виявитись корисним тоді, коли етіологічний фактор є резистентним до одного з призначених препаратів або коли отриманий результат лікування є субоптимальним. Повторні ехокардіографії доцільно проводити, коли ви припускаєте невдачу лікування або прогресування структурного пошкодження.

Коли антибіотикотерапію закінчено. Контролюйте стан пацієнта протягом кількох тижнів, зокрема, через 2 тижні після закінчення антибіотикотерапії візьміть кров на гемокультуру. Хоча немає даних на користь тривалої пероральної антибіотикотерапії для запобігання рецидиву ендокардиту, усе ж треба профілактично призначати антибіотики при деяких процедурах (див. таблицю 3).

Лікування нестабільного пацієнта. Якщо пацієнт адекватно не реагує на лікування або виникають рецидиви ендокардиту після проведеної антибіотикотерапії, повторіть тести на чутливість збудника для ліпшого добору антибіотика. На додаток виконайте повне обстеження для імовірного хірургічного втручання та оцініть можливість неклапанного ендокардиту. Черезстравохідна ехокардіографія корисна для встановлення причини невдачі медикаментозної терапії.

Діагностичні критерії інфекційного ендокардиту

У 1994 році Durack і співавтори з Медичного центру університету Duke запропонували нові критерії для діагностики інфекційного ендокардиту. Патологічні критерії включають:

◆ Мікроорганізми. Якщо їх виявили при посіві крові *або* гістологічно у вегетації *або* у вегетації-емболі *або* у внутрішньосерцевому абсцесі *або*

◆ Патологічні ураження. Виявлено вегетації *або* внутрішньосерцеві абсцеси, і гістологічні дані підтверджують активний ендокардит.

Великі і малі клінічні критерії діагнозу інфекційного ендокардиту наведено нижче. Встановлення діагнозу вимагає наявності двох великих критеріїв, *або* одного великого і трьох малих критеріїв, *або* п'ятьох малих критеріїв.

Великі критерії

Посів крові позитивний щодо інфекційного ендокардиту. Типові для інфекційного ендокардиту мікроорганізми виявлено у двох окремо взятих зрізках крові: за відсутності первинного вогнища — *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, збудники групи HACEK (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* і *Kingella kingae*), *або* негоспітальні штами *Staphylococcus aureus*, *або* ентерококи,

або

Посів крові постійно дає позитивні результати, тобто мікроорганізм, який вказує на інфекційний ендокардит, виявляють у:

Зрізках крові, отриманих понад 12 годин окремо один від одного

або

Позитивні усі три *або* більшість з чотирьох чи більше окремо взятих гемокультур, причому між першим і останнім аналізом минула принаймні 1 година.

Ознаки ураження ендокарду. Ехокардіографічне підтвердження: осцилюючі внутрішньосерцеві утвори на клапані *або* підтримуючих структурах, на шляху потоку реґургітації *або* на імплантованому матеріалі за відсутності альтернативного їх анатомічного тлумачення; *або* абсцес; *або* нове часткове незмикання штучного клапана, *або* клапанна реґургітація, яка виникла вперше.

Малі критерії

Сприяючі фактори: патологія серця, яка сприяє виникненню інфекційного ендокардиту, *або* ін'єкційна наркоманія.

Гарячка: температура 38°C і вище.

Судинні феномени: емболія у великі артерії, септичні інфаркти легень, мікотичні аневризми, внутрішньочерепні геморагії, крововиливи в кон'юнктиву, плями Джейнвея.

Імунологічні феномени: гломерулонефрит, вузлики Ослера, плями Рота, ревматоїдний фактор.

Мікробіологічні критерії: посів крові позитивний щодо мікроорганізму-збудника, але відсутні великі критерії, які описано вище; *або* серологічні ознаки активної інфекції, яка може відповідати діагнозу інфекційного ендокардиту.

Ехокардіографічні дані: свідчать про інфекційний ендокардит, але відсутні великі критерії, які описано вище.



Переклад *Володимира Семеніва*