

Профилактика и лечение инфекционного эндокардита с позиций доказательной медицины в свете рекомендаций Европейского общества кардиологов

А.А. Дёмин

Новосибирская государственная медицинская академия Росздрава. Новосибирск, Россия

Prevention and treatment of infectious endocarditis – evidence-based medicine approach in the European Society of Cardiology's Guidelines.

A.A. Demin

Novosibirsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation. Novosibirsk, Russia

Представлены рекомендации по профилактике и лечению инфекционного эндокардита (ИЭ) с учетом имеющихся доказательств преимуществ и риска каждого вмешательства. Предшествующий ИЭ, искусственные клапаны сердца или другие инородные материалы, хирургически созданные протоки, сложные цианотичные врожденные пороки рассматриваются как ситуации высокого риска. Профилактика ИЭ, нацеленная на зеленящие стрептококки и микроорганизмы НАСЕК, перед стоматологическими процедурами, манипуляциями на дыхательных путях и пищеводе, и на энтерококки и *Streptococcus bovis*, перед гастроинтестинальными и урогенитальными вмешательствами проводится амоксициллином или клиндамицином. Этиотропная антимикробная терапия ИЭ включает пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды и ванкомицин. Показаниями для хирургического лечения ИЭ служат: сердечная недостаточность, развившаяся вследствие острой аортальной или митральной регургитации, устойчивые лихорадка и бактериемия в течение 8 дней, несмотря на адекватную антимикробную терапию, появление абсцессов, фистул, разрывов одного или нескольких клапанов, нарушения проводимости, миокардит, свидетельствующие о распространении процесса, вовлечении микроорганизмов, часто не поддающихся антимикробной терапии (грибы, *Brucella*, *Coxiella*).

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, профилактика, лечение, доказательная медицина.

The article presents recommendations on infectious endocarditis (IE) prevention and treatment, according to the latest evidence on risk-benefit ratio for each intervention. IE in anamnesis, prosthetic valves or other artificial implants, surgery-created ducts, complicated congenital heart disease with cyanosis, are regarded as high-risk situations. IE prevention, focused on *Streptococcus viridans* and NACEK microorganisms before dental, respiratory or esophageal interventions, and on Enterococci and *Streptococcus bovis* before gastro-intestinal and urogenital interventions, is performed with amoxicillin and clindamycin. Ethiotropic antimicrobial therapy includes penicillins, cephalosporins, aminoglycosides, and vancomycin. Indications for surgery are: heart failure due to acute aortic or mitral regurgitation; resistant fever and bacteriemia for 8 days and longer, despite adequate antimicrobial therapy; abscesses, fistulas, ruptures of one or more valves; heart blocks; myocarditis – the signs of process dissemination, and antibiotic-resistant flora involvement (fungi, *Brucella*, *Coxiella*).

Key words: Infectious endocarditis, prevention, treatment, evidence-based medicine.

© Коллектив авторов, 2005
Тел.: (3832) 66 06 08
Факс: (3832) 29 10 83
e-mail: alexdemin@online.nsk.su

Инфекционный эндокардит (ИЭ) меняется вместе с проходящей хронобиологической эволюцией микробно-макроорганизменного континуума — изменения: микроорганизмов, иммунитета человека, окружающей среды и общества, методов лечения, и является в этом смысле постоянно развивающейся болезнью.

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

Профилактика инфекционного эндокардита

Для профилактики антибиотики 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 мате-

риалов, 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 С.

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.

Профилактика нацелена, главным образом, на зеленящие стрептококки и микроорганизмы HACEK (группа бактерий, состоящих из *Haemophilus spp*, *Actinobacillus actinomicetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenalla corrodens*, *Kingella*

Таблица 1

Уровень рекомендаций и доказательств [1]		
Значение доказательств		Определение
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
	IIa	Значимость доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности
	IIb	Полезность/эффективность менее определенно установлена доказательством/мнением
Класс	III	Доказательства и/или общее соглашение о том, что лечебное или диагностическое мероприятия неэффективны и, в некоторых случаях, могут быть вредны
Уровень доказательности		Имеющиеся доказательства
		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 (см. в тексте).

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 С.

Таблица 3

Диагностические и терапевтические вмешательства, вызывающие бактериемию

- Бронхоскопия (жесткий инструмент)
- Цистоскопия во время инфекции мочевых путей
- Биопсия мочевыводящих путей/предстательной железы
- Стоматологические процедуры с риском травмы десен/слизистой
- Тонзиллэктомия и аденоидэктомия
- Расширение пищевода/склеротерапия
- Инструментальные манипуляции при обструкции билиарного тракта
- Трансуретральная резекция предстательной железы
- Уретральные инструментальные манипуляции/дилатация
- Литотрипсия
- Гинекологические процедуры при наличии инфекции

Таблица 4

Профилактические режимы антибиотиков

- Стоматологические, оральные, респираторные и пищеводные процедуры (П)
 - 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/кларитромицин, 500 мг (детям 15 мг/кг) за 1 час до П.
- Урогенитальные и гастроинтестинальные П.
 - нет аллергии на пенициллин: группа высокого риска: ампициллин или амоксициллин, 2,0 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, 2,0 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, 1,0 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.

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 В (таблица 5).

Энтерококки обычно устойчивы к большому числу антимикробных агентов, включая аминогликозиды — МІС 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 В.

Уровень гентамицина должен быть < 0,1 мг/л, чтобы избежать нефро- и ототоксического действия. Оптимальное действие ванкомицина достигается, если сыровороточные концентрации постоянно сохраняются превышающими, по крайней мере в 2-4 раза МІС возбудителя (10-15 мг/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. Коагулазо-негативные 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 и, тем самым, уровню доказательств А, доступный научный материал убедителен и соответствует классу I рекомендаций (таблица 7).

Антимикробная терапия при инфицировании постоянно имплантированных головок пейсмекеров 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 всегда прикрыт антибиотическим режимом. Лечение включает

Таблица 5

Антибиотикотерапия стрептококкового ИЭ естественных (ЕК) и ИК

Режим А: ИЭ ЕК; полная чувствительность к пенициллину ($MIC \leq 0,1$ мг/л)	
• 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./24ч IV, разделенный на 4-6 доз, в течение 2-4 недель с амбулаторным лечением после 7-дневного на терапию ^а
• 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 ^б 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
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 ^б 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)
Режим С: устойчивость к пенициллину ($MIC >0,5$ мг/л) ^д	

Примечание: MIC — minimum inhibitory concentration (минимальная подавляющая концентрация; ^а — для 2 недель амбулаторно: цефтриаксон, 2г/24ч в/в одной дозой; ^б — 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; ^д — высокий уровень устойчивости к пенициллину или цефтриаксону ($MIC >8$ мг/л) и высокий уровень устойчивости к гентамицину ($MIC >500$ мг/л) или устойчивость к ванкомицину или тейкопланину ($MIC >4$ мг/л) редко встречается среди штаммов стрептококков. В подобных ситуациях показано расширенное тестирование чувствительности и тесное сотрудничество с клиническим микробиологом.

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. 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 культуронегативном эндокардите (КНЭ) представлены в таблице 8.

Развитие региональной антибиотикорезистентности делает необходимым внесение изменений в рекомендуемые антибиотические режимы.

Таблица 6

Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного энтерококками и стрептококками, устойчивыми к пенициллину

Пенициллин $MIC \leq 0,8$ 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
Пенициллин-устойчивые штаммы, $MIC >8$ мг/л ^а	Ванкомицин + гентамицин (дозировка выше) в течение 6 недель
Ванкомицин-устойчивые 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.

Таблица 7

Антибиотикотерапия стафилококкового ИЭ

Режим А: ИЭ ИК	
MSSA ^a без аллергии к пенициллину	оксациллин ^b 8-12г/24ч в/в, разделенный на 3-4 дозы в течение 4 недель ^c , + гентамицин 3мг/кг/24ч в/в, (максимально 240мг/сут), разделенный на 2-3 дозы в первые 3-5 суток лечения
MSSA ^a с «аллергией» к пенициллину ^d	ванкомицин 30мг/кг/сут в/в, разделенный на 2 дозы ^e в течение 4-6 недель ^f плюс + гентамицин 3мг/кг/24ч в/в (максимально 240мг/сут), разделенный на 2-3 дозы в первые 3-5 суток лечения
MRSA ^g	ванкомицин 30мг/кг/сут.в/в, разделенный на 2 дозы ^e в течение 6 недель
Режим В: эндокардит, вовлекающий искусственные материалы/протезы клапанов сердца	
MSSA ^a	оксациллин ^b 8-12г/24ч в/в, разделенный на 3-4 дозы + рифампицин 900мг/24ч в/в, разделенный на 3 дозы, оба в течение 6-8 недель, + гентамицин 3мг/кг/24ч в/в (максимально 240мг/день), разделенный на 2-3 дозы в первые 2 недели лечения
MRSA ^g , CONS ^{h,1}	ванкомицин 30мг/кг/сут в/в, разделенный на 2 дозы ^e в течение 6 недель плюс рифампицин, 900мг/24ч в/в, разделенный на 3 дозы, + гентамицин ⁱ (максимально 240мг/сут) разделенный на 2-3 дозы, все в течение 6-8 недель

Примечание: ^a — чувствительный к метициллину *S. Aureus*; ^b — или аналоги; ^c — исключая наркозависимых, для которых 2-недельное лечение может быть достаточным; ^d — для обоих немедленная (IgE) реакция и реакция гиперчувствительности во время лечения; ^e — инфузия в течение 60 мин; ^f — полное лечение для больных сначала принимавших оксациллин должно быть, по крайней мере, 4 недели, эти больные не должны получать второй курс гентамицина; ^g — метициллин-устойчивый *S. Aureus*; ^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 *in vitro*, 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.

Например, 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.

Хирургия активного ИЭ ЕК 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*).

Таблица 8

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

ИЭ ЕК	
Ванкомицин, 15мг/кг, в/в, каждые 12 часов ^{a,b}	4-6 недель
+ Гентамицин, 1,0 мг/кг, в/в, каждые 8 часов	2 недели
ИЭ ИК	
Ванкомицин, 15мг/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

Примечание: а — максимум 2 г/день; b — может быть добавлен аминопенициллин.

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 ИК

Показаниями для операции являются ранний ИЭ ИК (< 12 месяцев после операции), поздний ИЭ ИК, 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, по крайней мере в течение 7-15 дней после вмешательства. Приведенные рекомендации будут полезными в процессе принятия клинических решений.

Литература

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

Поступила 22/04-2005