

Этиологическая диагностика и антибактериальная терапия инфекционного эндокардита: доказательный подход

Продолжение. Начало в №1/2012.

Диагностическая тактика при отрицательной гемокультуре

Отрицательную гемокультуру констатируют при отсутствии роста микроорганизмов на питательных средах в течение первых 48 ч инкубации. У больных ИЭ, находящихся в современных специализированных клиниках, отрицательная гемокультура считается клиническим раритетом, поскольку ее частота составляет не более 5-15% (J. Brusich, 2007). Факторами, снижающими вероятность этиологической диагностики ИЭ, являются искусственные клапаны сердца, искусственные водители ритма, внутривенные катетеры, почечная недостаточность, иммунодефицитные состояния. В отечественной практике причинный патоген идентифицируют гораздо реже (в 20-40% случаев), что объясняется недостаточной технической оснащенностью бактериологических лабораторий и плохой осведомленностью медицинского персонала о правилах забора крови у пациентов с лихорадкой (Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский, 2003).

Тактика врача при отрицательной гемокультуре зависит от состояния больного. Если оно стабильно, допустим повторный забор с последующим микробиологическим анализом крови. Тяжелое течение ИЭ диктует необходимость иного подхода: пациенту сразу же назначают антибактериальную терапию, а этиологическую расшифровку осуществляют с помощью панели диагностических тестов, которые рекомендуются для идентификации возбудителей, обуславливающих отрицательную гемокультуру (табл. 2).

Иногда, в частности в отечественной практике, полезно учитывать клинико-эпидемиологические условия, обуславливающие инфицирование (табл. 3).

Этиологическая терапия

Общие принципы

В большинстве случаев антибактериальная терапия ИЭ отвечает следующим условиям, как значительная длительность (в среднем 4-6 нед); комбинированное применение АБП (2-3 препарата); парентеральное введение ≥ 1 АБП; использование бактерицидных средств; учет чувствительности микрофлоры к АБП; постоянный мониторинг (оценка клинической динамики, а в отдельных случаях определение уровня АБП в крови). Тем не менее ряд клинических ситуаций может потребовать более или менее существенных отступлений от этих условий.

Антибактериальная терапия при положительной гемокультуре ИЭ стрептококковой этиологии

Стрептококки, чувствительные к пенициллину G (минимальная подавляющая концентрация (МПК) $\leq 0,12$ мкг/мл), составляют большинство микроорганизмов этого вида (L. Baddour et al., 2005). При выборе оптимальной тактики антибактериальной терапии в таких случаях необходимо учитывать следующее (табл. 4): у больных неосложненным ИЭ, в том числе при поражении правых камер сердца, эффективность 4-недельной монотерапии β -лактамом (пенициллином G или цефтриаксоном) превышает 98% (V. Ngrsak et al., 1998) и эквивалентна таковой 2-недельного лечения комбинацией β -лактама и аминогликозида — гентамицина или нетилмицина (P. Francioli et al.,

1995); в условиях комбинированной терапии дробный режим назначения пенициллина G не имеет преимуществ перед однократным введением цефтриаксона (D. Sexton et al., 1998), который, таким образом, особенно показан пациентам, наблюдающимся амбулаторно (P. Francioli et al., 1995); при наличии внесердечного очага инфекции либо клиренсе креатинина < 20 мл/мин длительность лечения должна быть > 2 нед (T. Bashore, 2009); ИЭ искусственного клапана требует проведения 6-недельной терапии β -лактамом, который в течение первых 2 нед можно комбинировать с аминогликозидом (L. Baddour et al., 2005); в случае противопоказаний к назначению β -лактама АБП выбора является ванкомицин (T. Bashore, 2009).

Стрептококки, умеренно резистентные к пенициллину G (МПК 0,12-0,50 мкг/мл), включают некоторые серотипы зеленящих стрептококков и *S. bovis*. Лечение сводится к комбинированному назначению β -лактама (пенициллина G или цефтриаксона) на протяжении 4 нед и аминогликозида в течение первых 2 нед. Данных об эффективности ванкомицина на настоящему времени накоплено недостаточно (T. Bashore, 2009).

Стрептококки, обладающие высокой резистентностью к пенициллину G (МПК $> 0,50$ мкг/мл), вызывают ИЭ, который требует назначения ванкомицина и гентамицина в течение 6 нед (L. Baddour et al., 2005).

ИЭ энтерококковой этиологии

Энтерококки имеют неполноценную систему ферментативного аутолиза, в силу чего АБП, нарушающие синтез микробной стенки, оказывают только

бактериостатический эффект (D. Krogstad, A. Pargwette, 1980). Следовательно, чтобы повысить эффективность антибактериальной терапии, данные средства необходимо комбинировать с аминогликозидами (T. Bashore, 2009), внутриклеточный транспорт которых под влиянием β -лактамов существенно интенсифицируется (D. Megran, 2003). Как правило, достаточно 4-недельного назначения этих препаратов (W. Wilson et al., 1984), однако при поражении нативного митрального или любого протезированного клапана, а также при длительном (> 3 мес) или рецидивирующем течении ИЭ терапию необходимо осуществлять > 4 нед, обычно до 6 нед. Ввиду выраженной ото- и нефротоксичности аминогликозидов их прием нуждается в особо тщательном мониторинге. В частности, у лиц с почечной недостаточностью желателен периодический контроль плазменного уровня гентамицина. Кроме того, недопустимо увеличение дозы этого средства сверх рекомендуемой (табл. 5), поскольку такая тактика значительно повышает нефротоксичность терапии и в то же время не влияет на ее эффективность.

В последнее время наметились тенденции к пересмотру продолжительности введения аминогликозидов. Так, согласно данным исследовательской группы по изучению ИЭ при Шведском обществе инфекционистов (L. Olaison et al., 2002), введение гентамицина на протяжении в среднем 15 сут обуславливает выздоровление 81% (75-93%) пациентов с энтерококковым ИЭ.

Необходимо, однако, принимать во внимание, что энтерококки нередко резистентны к стандартно назначаемым

АБП. Поэтому обязательным требованием к анализу энтерококковой гемокультуры служит определение не только МПК пенициллина и ванкомицина, но также продукции β -лактамазы (с помощью нитроцефинового диска) и чувствительности энтерококков к гентамицину.

Лечение ИЭ, вызванного пенициллинрезистентными штаммами энтерококков, в контролируемых испытаниях не оценивалось. Ванкомицин по отношению к данным микроорганизмам обладает бактериостатическим действием, синергичным эффектом аминогликозидов. Основываясь на этом, при выделении энтерококков с высоким уровнем резистентности к пенициллину (МПК > 16 мкг/мл) рекомендуют назначать ванкомицин с гентамицином. В то же время практиковалось ранее добавление к такой комбинации рифампицина признано нецелесообразным.

Резистентность энтерококков к аминогликозидам (МПК стрептомицина > 2000 мкг/мл, МПК гентамицина 500-2000 мкг/мл) указывает на неспособность данных препаратов потенцировать эффекты β -лактамов антибиотиков. В таких ситуациях показана длительная (2-3 мес) монотерапия антибиотиками пенициллинового ряда, а по данным С. Watanakunakorn и С. Bakkie (1973 г.) — комбинированное назначение цефалоспоринов III поколения (цефтриаксона, цефотаксима) и ампициллина. Последняя рекомендация основана на том, что пенициллины и цефалоспорины связывают различные белки клеточной стенки, за счет чего реализуется синергизм их действия.

ИЭ стафилококковой этиологии

За редким исключением стафилококки (в частности, КНС и *S. aureus*) вырабатывают β -лактамазу, вследствие чего не обладают чувствительностью к пенициллину G. В то же время полусинтетические, пенициллиназорезистентные пенициллины (например, нафциллин, оксациллин) оказывают бактерицидное действие на многие штаммы этих микроорганизмов. Следовательно, для выбора терапии стафилококкового ИЭ принципиальное значение имеет определение чувствительности к метициллину (табл. 6).

Метициллинчувствительные стафилококки, как правило, обуславливают ИЭ нативного клапана. В большинстве исследований было продемонстрировано преимущество комбинированного лечения (β -лактама + аминогликозид) по сравнению с монотерапией β -лактамом при ИЭ, вызванном КНС (D. Drinkovic et al., 2003). С другой стороны, назначение гентамицина при ИЭ, обусловленном *S. aureus*, не приводит ни к снижению риска кардиальных осложнений, ни к улучшению выживаемости. Кроме того, гентамицин нередко вызывает нефротоксические эффекты. С учетом этого гентамицин в терапии стафилококкового ИЭ рассматривается как факультативный АБП, длительность введения которого не должна превышать 5 сут (G. Habib et al., 2009).

Метициллинрезистентные стафилококки являются наиболее частой причиной раннего ИЭ протезированного клапана. Эта форма болезни ассоциируется с исключительно высокой смертностью — от 63 до 74% (A. Karchmer et al., 1983). Показано, что комбинация ванкомицина и рифампицина (в сочетании с гентамицином)

Таблица 6. Альтернативные схемы антибактериальной терапии ИЭ стафилококковой этиологии

АБП	Режим введения	Длительность терапии	Доказательность: класс, уровень
Нативный клапан			
Метициллинчувствительные стафилококки			
Нафциллин или оксациллин	12,0 г/сут в/в на 4-6 введений	6 нед	I, B
± гентамицин	12,0 г/сут в/в на 6 введений	6 нед	
± гентамицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м на 2-3 введения	3-5 сут	
Цефазолин	6,0 г/сут на 3 введения	6 нед	I, B
± гентамицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м на 2-3 введения	3-5 сут	
Метициллинрезистентные стафилококки			
Ванкомицин	30 мг/кг (но не более 2,0 г) в сут в/в на 2 введения	6 нед	I, B
± гентамицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м на 2-3 введения	3-5 сут	
Протезированный клапан			
Метициллинчувствительные стафилококки			
Нафциллин или оксациллин	12,0 г/сут в/в на 6 введений	≥ 6 нед	I, B
+	12,0 г/сут в/в на 6 введений	≥ 6 нед	
рифампицин	900 мг/сут в/в или перорально на 3 введения (приема)	≥ 6 нед	
+ гентамицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м на 2-3 введения	2 нед	
Метициллинрезистентные стафилококки			
Ванкомицин	30 мг/кг (но не более 2,0 г) в сут в/в на 2 введения	≥ 6 нед	I, B
+	12,0 г/сут в/в на 6 введений	≥ 6 нед	
рифампицин	900 мг/сут в/в или перорально на 3 введения (приема)	≥ 6 нед	
+ гентамицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м на 2-3 введения	2 нед	

Таблиця 7. Альтернативные схемы антибактериальной терапии ИЭ, вызванного бактериями группы НАСЕК

АБП	Режим введения	Длительность терапии	Доказательность: класс, уровень
Цефтриаксон	2,0 г/сут в/в или в/м однократно	4/6 нед (нативный/искусственный клапан)	I, B
Ампициллин/ сульбактам	12,0 г/сут в/в на 4 введения		I, B
Ципрофлоксацин	1000 мг/сут внутрь на 2 приема или 800 мг/сут в/в на 2 введения		I, C

Таблиця 8. Альтернативные схемы антибактериальной терапии ИЭ при отрицательной гемокультуре

АБП	Режим введения	Длительность терапии	Доказательность: класс, уровень
Нативный клапан			
Ампициллин/ сульбактам или амоксициллин/клавуланат ± гентамицин	12,0 г/сут в/в на 4 введения	4-6 нед	IIb, C
Ванкомицин	12,0 г/сут в/в на 4 введения	4-6 нед	IIb, C
Гентамицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м на 2-3 введения	4-6 нед	
Ванкомицин + гентамицин	30 мг/кг (но не более 2,0 г) в сут в/в на 2 введения	4-6 нед	IIb, C
Гентамицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м на 2-3 введения		
Ципрофлоксацин	1000 мг/сут перорально на 2 приема или 800 мг/сут в/в на 2 введения		
Протезированный клапан (ранний послеоперационный период – до 12 мес)			
Ванкомицин + гентамицин	30 мг/кг/сут в/в на 2 введения	6 нед	IIb, C
Гентамицин	3 мг/кг/сут в/в или в/м на 2-3 введения	2 нед	
Рифампицин	1,2 г/сут перорально на 2 приема		
Протезированный клапан (поздний послеоперационный период – свыше 12 мес)			
См. лечение ИЭ нативного клапана			

либо без него) эффективнее монотерапии ванкомицином (W. Wilson et al., 1995). Если, по данным бактериологического исследования, стафилококки чувствительны к гентамицину, этот препарат целесообразно назначить, поскольку он не только повышает антибактериальный потенциал терапии, но и предупреждает развитие резистентности к рифампицину (C. Whitener et al., 1993).

ИЭ, вызванный микроорганизмами кишечной группы

Кишечная палочка (*Escherichia coli*) и протейная инфекция (*Proteus mirabilis*) вызывают ИЭ достаточно редко, однако заболевание при этом отличается значительной тяжестью течения и высокой смертностью, особенно при поражении левых камер сердца. Стандартом терапии такого ИЭ служит комбинированное введение β-лактама (ампициллина или цефалоспорины III поколения) и гентамицина.

Клебсиелла также чувствительна к комбинации цефалоспорины III поколения и аминогликозида (амикацин или гентамицин). Экспериментально показана эффективность β-лактама / ингибитора β-лактамазы (пиперациллина/тазобактама, но не цефтриаксона/сульбактама).

Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) вызывает ИЭ, оптимальная антибактериальная терапия которого до сих пор не разработана, поскольку многие штаммы этого патогена вырабатывают высокоактивную β-лактамазу типа Id (V. Jimenez-Lucho et al., 1986). На основании результатов экспериментальных работ предложено назначение на протяжении 6 нед тобрамицина (8 мг/кг/сут в/в или в/м на 3 введения) в сочетании с β-лактамом в полной дозе – пенициллином широкого спектра действия (тикарциллином, пиперациллином, азлоциллином) либо цефалоспорином (цефтазидимом, цефепимом) (L. Crane et al., 1986). Преимуществом предложенной схемы является ее низкая токсичность. Существуют отдельные указания на возможную эффективность комбинации фторхинолона с аминогликозидом (A. Bayer et al., 1988).

Грамотрицательные бактерии группы НАСЕК во многих случаях чувствительны к 3-недельной монотерапии ампициллином (W. Wilson et al., 1995), однако иногда данные возбудители продуцируют β-лактамазу, что делает их устойчивыми к пенициллину и требует назначения цефалоспорины III поколения (A. Pefanis et al., 1993) (табл. 7). Эффективность фторхинолонов требует дальнейшего клинического изучения.

Грибковая микрофлора вызывает ИЭ, первично резистентный к консервативной терапии, поэтому стандартной тактикой лечения такого ИЭ является назначение максимально допустимой дозы амфотерицина В в течение 1-2 нед, после чего проводят протезирование пораженного клапана, а прием данного препарата пролонгируют еще на 6-8 нед. Следует, однако, отметить, что амфотерицин В при этом широкий спектр различных токсических реакций (головная боль, анорексия, тошнота, рвота, лихорадка, анемия, гипокалиемия, тубулярный ацидоз, тяжелая нефропатия, флебит). Предпринимались попытки назначения амфотерицина В и 5-фторцитозина (при кандидозном и криптококковом ИЭ) (T. Gumbo et al., 2000), итраконазола в высоких дозах (при аспергиллезном ИЭ), флуконазола (при кандидозном ИЭ) (D. Moyer, J. Edward, 1992); тем не менее подобные режимы антифунгальной терапии достаточной доказательной базы не имеют.

Антибактериальная терапия при отрицательной гемокультуре

Отрицательная гемокультура при ИЭ указывает на необходимость учета 3 факторов, определяющих стартовый выбор антибактериальной терапии (G. Nabib et al., 2009): прием АБП в недавнем прошлом; характер пораженного клапана (нативный или протезированный); местные эпидемиологические особенности. Главенствующую роль среди перечисленных факторов отводят исходному состоянию инфицированного клапана (табл. 8). Выбор схемы лечения следует согласовывать с инфекционистом.

АНОНС

Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

повідомляє,
що у 2012 р. будуть проведені такі заходи.

- Підсумкова наукова конференція Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМНУ «Актуальні питання сучасної кардіології», присвячена пам'яті М.Д. Стражеска (1-2 березня, м. Київ)
- Ревматологічний симпозиум Асоціації ревматологів України «Актуальні питання клінічної ревматології» (15-16 березня, м. Київ)
- Науково-практична конференція Асоціації з інтервенційної кардіології «ХІ Київський курс з коронарних реваскуляризацій» (5-6 квітня, м. Київ)
- Науково-практична конференція Української асоціації фахівців із невідкладної кардіології «Тромбози та тромбоемболії» (12 квітня, м. Київ)
- Науково-практична конференція Української асоціації фахівців із серцевої недостатності «Сучасні досягнення та перспективи в лікуванні серцевої недостатності» (19-20 квітня, м. Київ)
- Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України «Вітчизняні та міжнародні рекомендації з лікування аритмій» (5 жовтня, м. Феодосія)
- Друга науково-практична конференція Асоціації аритмологів України «Інтервенційні та медикаментозні підходи до ведення хворих з порушеннями ритму серця» (17-18 травня, м. Київ)
- Науково-практична конференція Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології «Невідкладні стани в кардіології» (24-25 травня, м. Київ)
- Науково-практична конференція «Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» (31 травня – 1 червня, м. Київ)
- ХІІІ Національний конгрес кардіологів України (26-28 вересня, м. Київ)
- Науково-практична конференція «Нові технології та методи: раціональне використання в лабораторній діагностиці інститутів НАМНУ» (19-20 вересня, м. Київ)
- Всеукраїнська ревматологічна науково-практична конференція «Інноваційні методи діагностики та лікування ревматичних захворювань» (25-26 жовтня, м. Київ)
- Четверта науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічні дослідження лікарських засобів в Україні» (1-2 листопада, м. Київ)
- Науково-практична конференція Українського товариства з атеросклерозу «Нові маркери та сучасні методи візуалізації атеросклерозу: від діагностики до лікування» (14-15 листопада, м. Київ)
- Науково-практична конференція «Сучасні стратегії діагностики та лікування серцево-судинних захворювань та їх імплементація в Україні» (29-30 березня, м. Черкаси; 7-8 червня, м. Одеса; 18-19 жовтня, м. Чернівці; 8-9 листопада, м. Суми)

ПРЕСС-РЕЛИЗ

В г. Харківі провели першу операцію по ліченню складних випадків глаукоми

Операція по імплантації клапана EX-PRESS унікальна тим, що дозволяє зберегти зору пацієнтам з глаукомою в випадках, в яких раніше офтальмохірурги були бессильні. Вперше в Україні новітню розробку застосували в липні 2011 року в г. Києві, а в декабрі оперативне втручання по даній методиці виконали в г. Харківі. Операцію провели хірурги клініки «Новий зір», котра являється клінічною базою кафедри офтальмології Харківського національного медичного університету.

Шунтируючий дренаж EX-PRESS (Alcon, США) – це мініатюрне пристрій, довжина якого становить менше 3 мм, а ширина – 400 мікрон. Зготовлений шунт із біосумісним з тканинами ока медичною нержавіюючою сталлю, із котрої також виготовляють стенти, використовують в серцево-судинній хірургії. Клапан поміщається під склеральний лоскут і фіксується всередині ока. Після імплантації він автоматично регулює внутріокальне тиснення за рахунок того, що забезпечує відтік рідини з запрограммованою швидкістю.

В даний час дана процедура вважається найменш травматичною з максимально прогнозованим результатом, що значно зменшує ризик ускладнень. Використання шунта EX-PRESS дозволяє ефективно знизити внутріокальне тиснення і асоціюється з меншим ризиком розвитку ускладнень, чим традиційний підхід (трабекулотомія). В результаті офтальмохірургічного втручання з використанням EX-PRESS ступінь зниження тиснення аналогічна тій, що при проведенні традиційної операції, при цьому частота випадків розвитку ранньої гіпотонії в першому випадку значно нижче. Ефективне зниження внутріокального тиснення досягається в 95% випадків. Якщо у пацієнта діагностовано одночасно і катаракта, і глаукома, то з новою технологією можна провести комбіноване втручання: імплантувати шунт і виконати операцію по заміні помутнілого хрусталика. Клапан EX-PRESS одобрено Управлінням по контролю за продуктами харчування і лікарськими засобами США (FDA) і сертифікований в Україні.

Андрей Коваленко, офтальмохірург, лікар вищої категорії, член Європейського товариства катарактальних і рефракційних хірургів, головний лікар клініки «Новий зір» (г. Харків): «Наш город завжди був одним із центрів української офтальмохірургії, тому самі передові і чудово зарекомендували себе методи повинні застосовуватися у нас. Якість обладнання, рівень нашої наукової роботи, досвід хірургів дозволяють надавати допомогу жителям регіону і сусідніх областей на високому рівні. Нові технології успішно застосовують в г. Харківі».

Глаукома – офтальмологічна патологія, в відсутності адекватного лікування призводить до повної і необоротної сліпоты. По приблизним оцінкам, в світі глаукомою страждають більше 60,5 млн осіб; очікується, що до 2020 г. кількість хворих зростатиме до 80 млн. Захворіти можна контролювати медикаментозною терапією; при неефективності консервативного лікування застосовують лазерну або хірургічну коррекцію.