Антибактериальная терапия при инфекционном эндокардите: проблемы реальной клинической практики

Пономарева Е.Ю., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России
Тарадин Г.Г., зав. кафедрой терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М. Горького

Донецк, 12.02.21

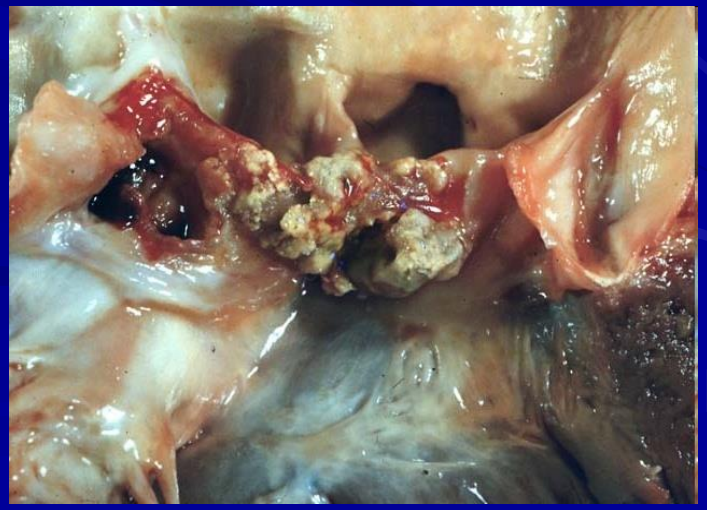
Два способа помощи больным инфекционным эндокардитом (ИЭ)

Антибактериальная терапия

- Необходима всем пациентам с диагнозом ИЭ
- Применяется с 40-ых гг XX столетия, позволила снизить летальность со 100% до 7-28%
- Наиболее частый и изученный метод лечения, нередко- единственный шанс на выздоровление пациентов

Кардиохирургическое лечение

- Осуществляется по соответствующим показаниям: прогрессирующая сердечная недостаточность, неконтролируемая инфекция, эмболии



2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis и другие согласительные документы

Знаменитые жертвы ИЭ в доантибактериальную эру: никаких шансов на спасение

Густав Малер
1860-1911

А.А.Блок
1880-1921

К.П.Брюллов
1799-1852

Роберт Бернс
1759-1796

Сегодня, в XXI веке, когда в арсенале врача современные антибиотики и кардиохирургическая помощь...

- «Infective endocarditis (IE) is a deadly disease. Despite improvements in its management, IE remains associated with high mortality and severe complications».
- «Инфекционный эндокардит (ИЭ)- смертельное заболевание. Несмотря на улучшения в лечении ИЭ, заболевание ассоциируется с высокой смертностью и тяжелыми осложнениями»

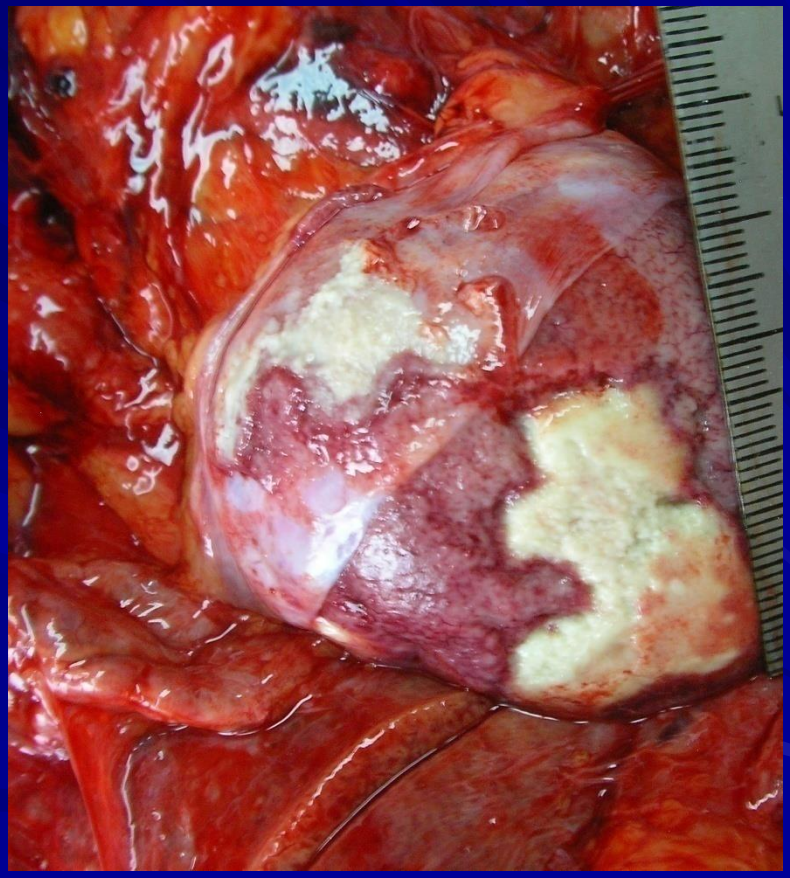
2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis

Клинический пример (случай из 2014 г.)

- Мужчина 52 лет, острый ИЭ нативного митрального клапана, госпитализирован через неделю от начала фебрильной лихорадки. В течение 25 лет сахарный диабет 1 типа, «входные ворота» – диабетическая стопа, флегмона, возбудитель Staph. aureus (MSSA)
- Применялись цефтриаксон, амикацин, меропенем в/в в адекватных дозировках
- Летальный исход через 3 недели, непосредственная причина смерти – эмболия сосудов ГМ, абсцесс

Пример №2 (2012 год). Женщина 35 лет, 5-летний стаж внутривенного потребления героина

- Госпитализирована на 10 сутки фебрильной лихорадки по поводу пневмонии, через неделю – менингоэнцефалит, геморрагическая сыпь, двусторонний плеврит, гипотензия. 5 суток в ОРИТ, диагностирован ИЭ трех клапанов (митрального, аортального, ТК), возбудители Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae. Применялись цефтриаксон, гентамицин, меропенем, даптомицин в/в в рекомендуемых дозировках
- Летальный исход, на вскрытии множественные абсцессы почек , селезенки (см. фото), легких, мозга, диффузный миокардит, гнойный плеврит



Антибактериальная терапия ИЭ сегодня: возможности и ограничения

- Эффективные бактерицидные антибиотики различных групп в арсенале практического врача
- Международные рекомендации , национальные руководства, монографии, учебники
- Устойчивость/толерантность возбудителей ИЭ по отношению к АБ
- Несовершенство диагностики, в т.ч. этиологической
- Неосведомленность врачей/неприверженность пациентов?
- Побочные эффекты?
- «Экономические» причины?(преждевременная выписка)

Принципы антибактериальной терапии ИЭ, изложенные в рекомендациях ECS 2015

- **Цель – медикаментозная эрадикация инфекции из клапанных структур**
- **Использование бактерицидных антибиотиков, преимущественно в комбинации**
- **Значительная продолжительность антибактериальной терапии (АБТ)**
- **Воздействие на возбудителя/эмпирический режим**
- **Подтверждены необходимость длительной АБТ в целях эрадикации микроорганизмов из вегетаций, конкретизированы сроки ее проведения в зависимости от возбудителя, обоснована необходимость более длительной АБтерапии ИЭПК в связи с биопленочной инфекцией**

Антибактериальная терапия ИЭ в рекомендациях ECS, 2015: что нового?

- **Аминогликозиды** не продемонстрировали преимуществ при стафилококковом ИЭ нативных клапанов, в других случаях при их использовании рекомендуется вводить всю суточную дозу однократно для уменьшения нефротоксичности
- **Рифампицин** при ИЭПК следует назначать после 3-5 дней эффективной АБТ из-за вероятного антагонизма с другими АБ против планктонных форм микроорганизмов
- **Даптомицин и фосфомицин** рекомендованы для лечения стафилококкового ИЭ и **нетилмицин** - для лечения ИЭ, вызванного пенициллинчувствительными и оральными стрептококками, но они считаются альтернативными методами лечения ИЭ, т.к. доступны не во всех европейских странах
- **Даптомицин** должен назначаться в высоких дозах (≥10 мг / кг один раз в день) и в сочетании со вторым антибиотиком для повышения активности и во избежание развития резистентности
- Несмотря на достижение согласия по большинству позиций АБТ ИЭ, **оптимальное лечение стафилококкового ИЭ и эмпирическое лечение ИЭ**

по-прежнему обсуждается

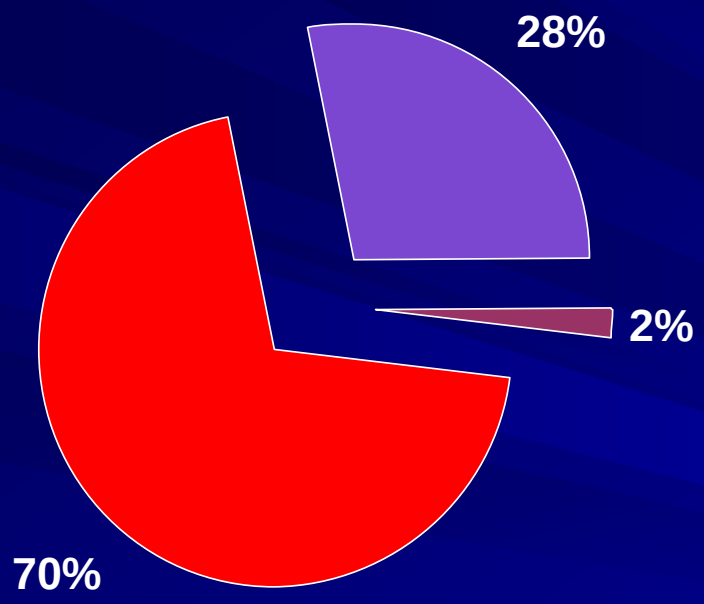
Анализ антибактериальной терапии при ИЭ в реальной практике городских и районных стационаров

- Проведен у 300 госпитализированных пациентов (210 мужчин, 90 женщин) с определенным ИЭ в период с 2001 по 2014 гг в ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова
- Средний возраст пациентов составил47±5,6 лет
- Изучены 300 карт стационарного больного (историй болезни) и 210 амбулаторных карт

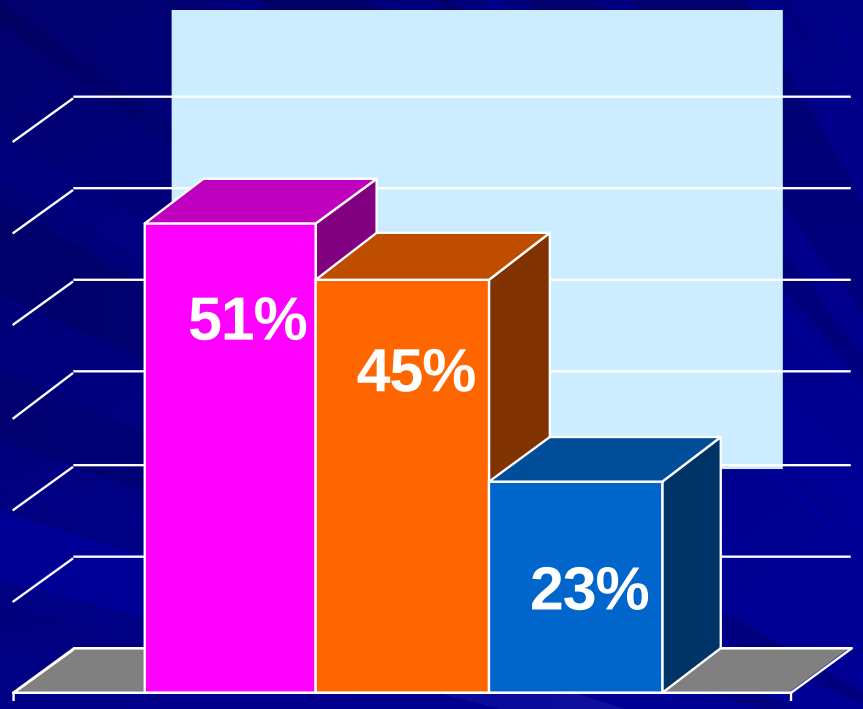
Параметры анализа АБТ у пациентов с инфекционным эндокардитом

- Выбор антибиотика на начальном этапе лечения
- Продолжительность антибактериальной терапии
- Побочные эффекты

Характеристика пациентов: количество пораженных клапанов и локализация ИЭ (n=300)



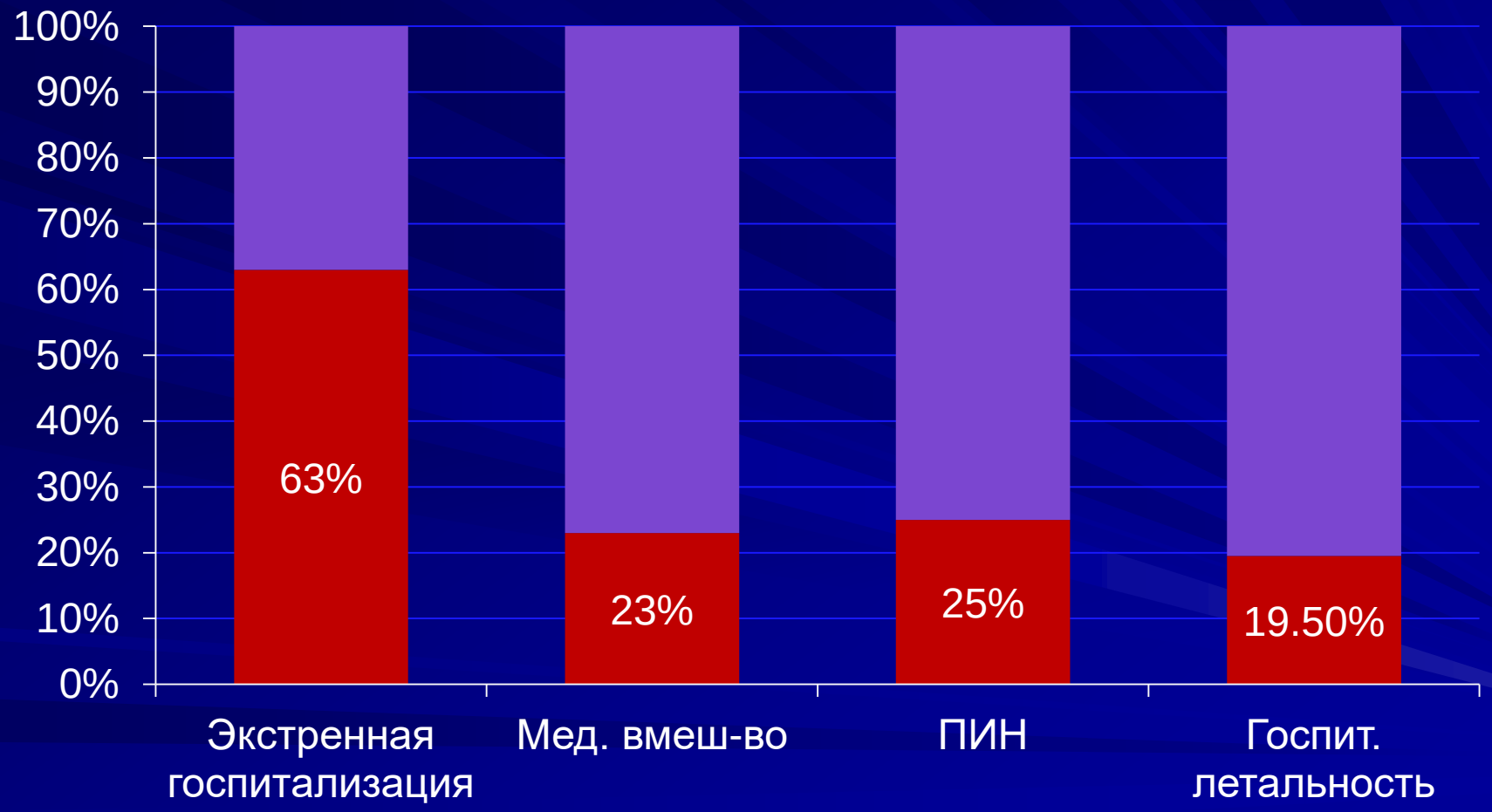
- Моноклапанное поражение
- Биклапанное поражение
- Поражение более 2 клапанов



Локализация

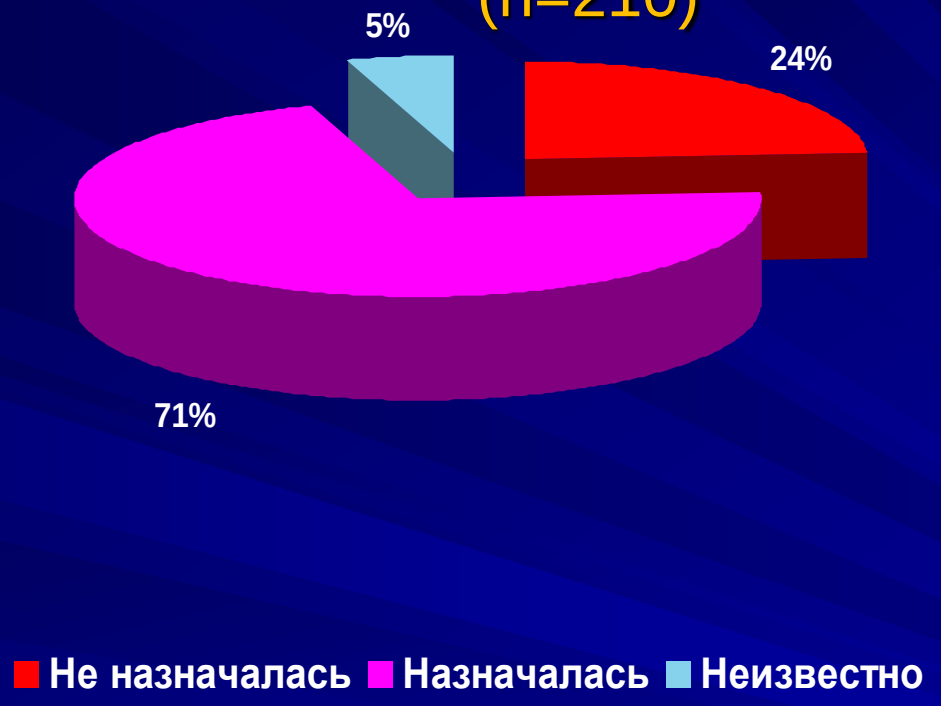
Митральная Аортальная ТК

Характеристика пациентов с ИЭ по параметрам заболевания (n=300)



ПИН – потребители инъекционных наркотиков

Антибактериальная терапия на амбулаторном этапе пациентам с диагностированным впоследствии ИЭ (n=210)



Диагностические предположения (пневмония, инфекция мочевых путей и т.п.) определяли показания к назначению и продолжительность АБТ

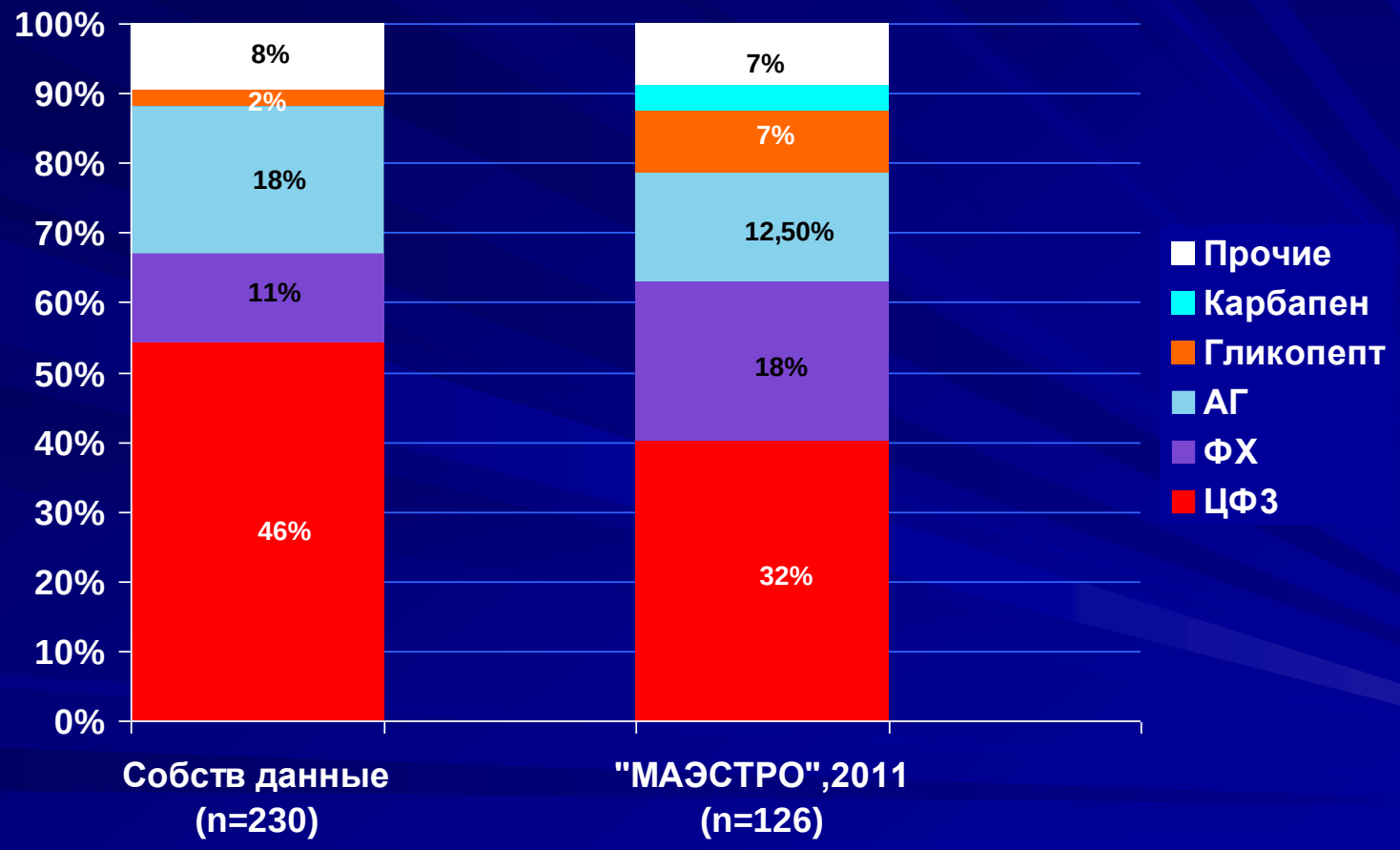
Продолжительность применения АБ от 3 до 14 дней

Повторный кратковременный прием антибиотиков в 40% случаев

Частота амбулаторного назначения антибиотиков пациентам, которым впоследствии диагностирован ИЭ (n=210)

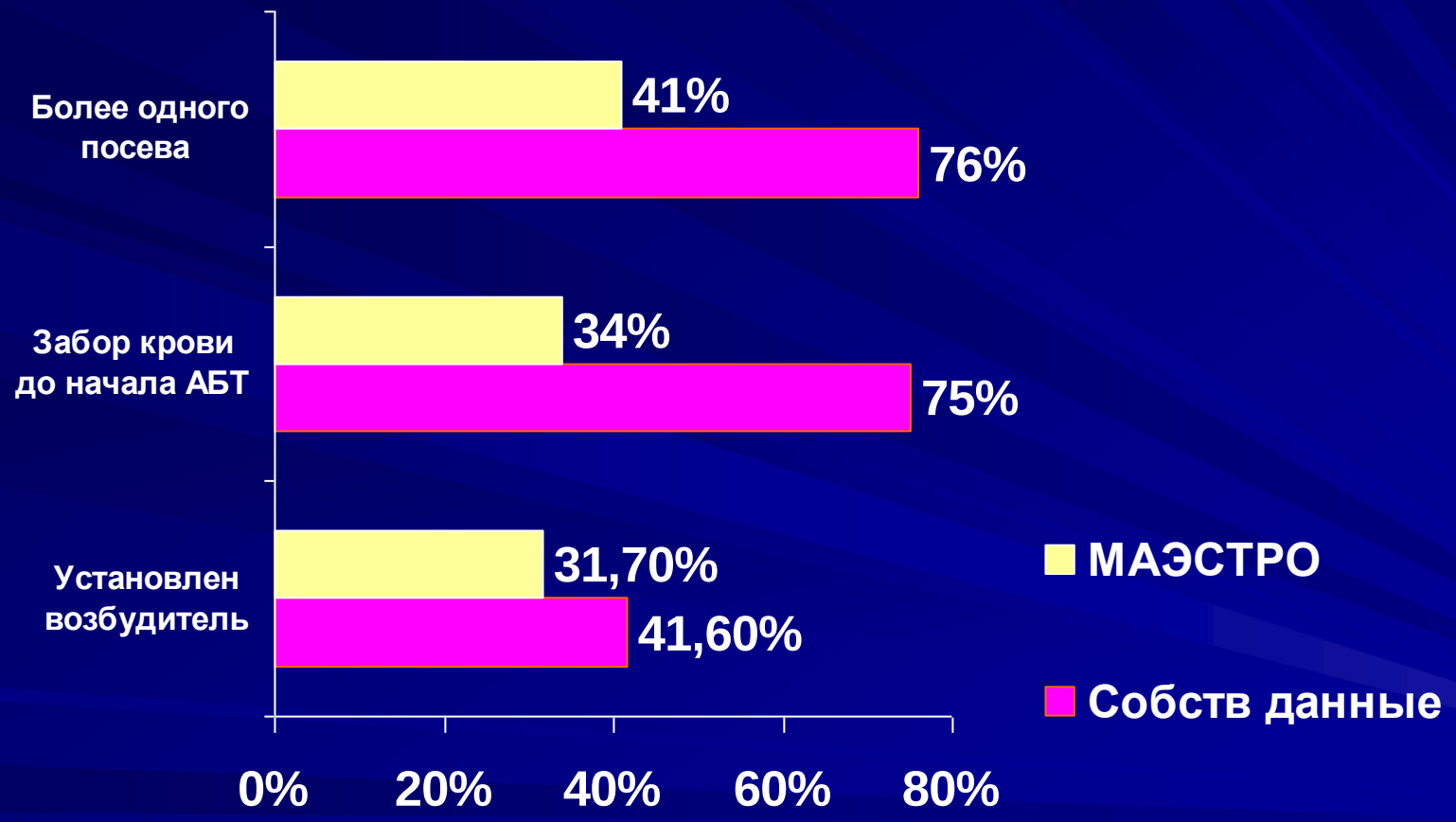
Выбор АБ препаратов также осуществлялся в соответствии с наиболее частыми первоначальными диагностическими предположениями об инфекции дыхательных или мочевых путей как причины лихорадки.

Частота (%) назначения различных антибиотиков в эмпирическом режиме на начальном этапе стационарного лечения ИЭ



Сопоставление собственных данных с результатами многоцентрового российского исследования МАЭСТРО, изучавшего реальную практику АБТ ИЭ

Качество этиологической диагностики ИЭ в стационаре: сравнение результатов исследования МАЭСТРО и собственных данных

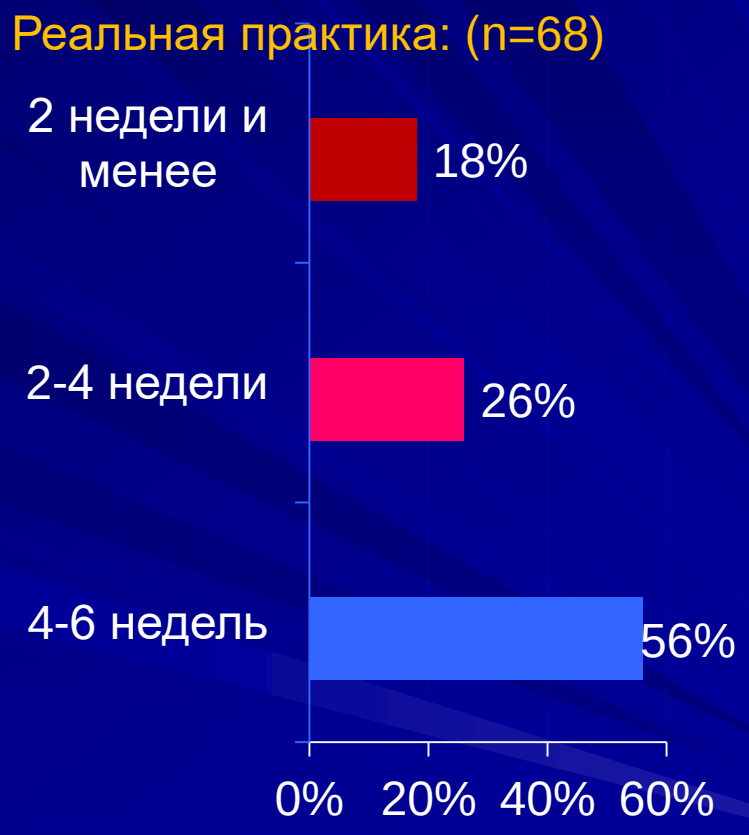


Данилов А.И., Алексеева И.В. и соавт. Этиологическая диагностика ИЭ (промежуточные результаты исследования МАЭСТРО, *Клин микробиология и антимикр химиотерапия, 2013. Т 15.№2 Приложение 1.*
Пономарева Е.Ю. Антибактериальная терапия на разных этапах лечения больных инфекционным эндокардитом: правильно ли мы действуем? Клиническая медицина, 2016. Т. 94. №9, С. 662-668.

Продолжительность антибактериальной терапии ИЭ (анализ выписок из городских и районных стационаров)

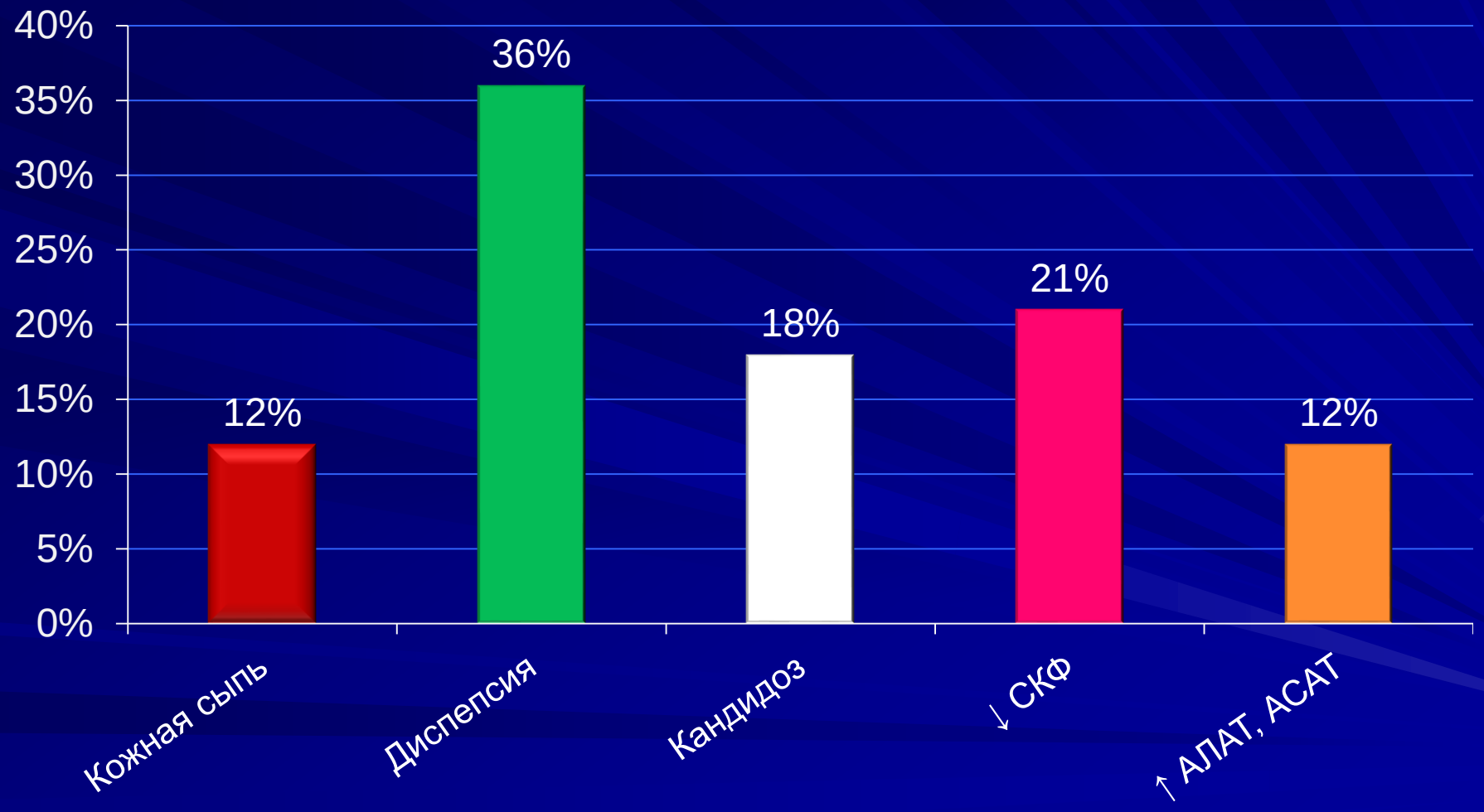
Рекомендации:

- 4-6 недель в зависимости от возбудителя и тяжести заболевания



Более чем у 40% пациентов с ИЭ не выдерживается рекомендованная продолжительность АБ терапии в реальной практике, она прерывается или прекращается раньше времени

Побочные эффекты продолжительной антибактериальной терапии ИЭ



Пономарева Е.Ю. Антибактериальная терапия на разных этапах лечения больных инфекционным эндокардитом: правильно ли мы действуем? Клиническая медицина, 2016. Т. 94. №9, С. 662-668.

Побочные эффекты продолжительной антибактериальной терапии ИЭ

Выраженность побочных эффектов АБ и клиническое значение

- Кожная сыпь, диспепсические нарушения, умеренное повышение трансаминаз, не обусловленные ИЭ, а связанные с приемом АБ, как правило, были транзиторными и обратимыми.
- Кандидоз носил преимущественно локальный характер (орофарингеальный или вагинальный), за исключением больных с ИЭ на фоне ВИЧ/СПИДа
- Наибольшую проблему/основание ждя отмены АБ представляла нефротоксичность (аминогликозиды, ванкомицин): снижение СКФ, повышение сывороточного креатинина

Нефротоксичность аминогликозидов при ИЭ

- Частота развития почечной недостаточности при лечении энтерококкового ИЭ с применением гентамицина составила 23%, в связи с чем предложено использовать комбинацию ампициллина и цефтриаксона

Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavaldà J et al, Clin Infect Dis. 2013

- Нефротоксичность АГ наиболее выражена у пожилых пациентов, с наличием исходно существующей нефропатии

Белов Б.С., Демин А.А., Пономарева Е.Ю.,Тюрин В.П. и др.

- Для профилактики нефротоксичности рекомендуется систематический контроль СКФ и мониторинг концентрации АГ

ECS 2009, 2015

«Пирамида» безопасности длительного применения АБ у больных ИЭ: при нередком возникновении различных побочных эффектов последние редко служили причиной отмены АБ и могли быть скорректированы в процессе лечения

Пономарева Е.Ю. Антибактериальная терапия на разных этапах лечения больных инфекционным эндокардитом: правильно ли мы действуем? Клиническая медицина, 2016. Т. 94. №9, С. 662-668.

Антибактериальная профилактика ИЭ при инвазивных медицинских процедурах высокого риска: показания и ограничения в реальной практике

Кому показана АБ профилактика:

- Пациенты с протезированным клапаном или внутрисердечным искусственным материалом
- Пациенты с ранее перенесенным ИЭ
- Пациенты с врожденными пороками сердца (ВПС):

A. «Цианотические» («синие») ВПС без хирургического вмешательства или с остаточными дефектами, паллиативными шунтами или сбросами

B. ВПС с хирургической коррекцией с наличием искусственного материала, введенного в процессе операции или чрескожным доступом, до 6 месяцев после операции

C. Сохраняющийся остаточный дефект в месте имплантации искусственного материала (введенного в процессе хирургической операции или чрескожным доступом)

2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis

Ограничения и возражения для применения АБП при ИЭ

- Нет и пока не ожидается рандомизированных контролируемых исследований, объективно оценивающих эффективность АБП ИЭ.
- Неоправданно широкое использование антибиотиков создаёт условия для развития антибиотикорезистентности
- Потенциальный риск побочных эффектов АБ, включая фатальные анафилактические реакции, псевдомембранозный колит и т.п.
- Неосведомленность врачей в аспектах АБП ИЭ

1. **Calcaterra G**, Crisafulli A, Guccione P, et al. Infective endocarditis triangle. Is it the time to revisit infective endocarditis susceptibility and indications for its antibiotic prophylaxis? Eur J Prev Cardiol. **2019**;26(16):1771-4.
2. **Cahill TJ**, Harrison JL, Jewell P, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. Heart. **2017**;103(12):937-944.

Реальные факты по проблеме АБ профилактики ИЭ вопреки опасениям:

- По данным крупных регистров за многолетний период (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 1972-2007, 1980-2014 в США, и группа NICE, Великобритания) применение однократной дозировки 3 г амоксициллина ни в одном случае не привело к летальному исходу.

Cloitre A, Duval X, Tubiana S, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infective endocarditis for dental procedures is not associated with fatal adverse drug reactions in France. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. **2019**;24(3):e296-304.

- В 2001 г. описан один случай колита, вызванного Clostridium difficile, после однократной дозы клиндамицина (600 мг до стоматологической процедуры) в целях АБП ИЭ. В исследовании M.H. Thornhill сообщается 15 смертельных исходов после пероральной дозы 600 мг клиндамицина (13 случаев на 1 млн назначений), обусловленных инфекционным осложнением C. difficile.

Thornhill MH, Dayer MJ, Prendergast B, et al. Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. J Antimicrob Chemother. **2015**;70(8):2382-8.

- По результатам настоящего исследования (собственные данные) из 69 случаев ИЭ, ассоциированных с медицинским вмешательством, ни в одном не применялась АБП ИЭ
- Осведомленность врачей и пациентов в аспектах АБП ИЭ нуждается в изучении

Тарадин Г.Г., Пономарева Е.Ю., Игнатенко Г.А. и др. Антибактериальная профилактика инфекционного эндокардита. Архивъ внутренней медицины. **2020**;10(2): 119-130.

Выводы (или насколько реальная медицинская практика соответствует положениям согласительных документов)

1. Значительная частота назначения АБ в амбулаторной практике пациентам с лихорадкой без диагноза снижает вероятность установления возбудителя при ИЭ, что приводит к преимущественно эмпирическому характеру АБТ ИЭ
2. Наиболее существенные отступления от рекомендаций в реальной практике – в продолжительности АБ терапии ИЭ
3. Продемонстрирован приемлемый уровень безопасности продолжительной АБТ у пациентов с ИЭ
4. Данные литературы свидетельствуют о безопасности антибактериальной профилактики ИЭ у пациентов высокого риска, а реальная практика - об отсутствии ее применения у соответствующего контингента пациентов. Причины этого нуждаются в изучении.

Благодарим за внимание!