

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневиц

08 апреля 2011 г.

Регистрационный № 247-1210

**МЕТОД ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ ПОСЛЕ
ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КЛАПАННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

АВТОРЫ:

д-р мед. наук, проф. Суджаева С.Г.,

канд. мед. наук Казаева Н.А.,

канд. мед. наук Губич Т.С.,

канд. мед. наук Суджаева О.А.,

канд. мед. наук Колядко М.Г.,

Феоктистова Н.В.

Минск 2010

В инструкции изложен дифференцированный подход к назначению антибактериальной терапии и оральных антикоагулянтов пациентам с инфекционным эндокардитом (ИЭ) после хирургической коррекции клапанных пороков сердца, способствующий повышению эффективности лечения данной категории пациентов (снижению летальности, уменьшению числа тромбозов и кровотечений в течение полугода после операции).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Состояние после хирургической коррекции клапанных пороков сердца: имплантация механических и/или биологических протезов, и/или пластика клапана(ов) на жестком(их) кольце(ах) у пациентов с инфекционным эндокардитом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ метода соответствуют противопоказаниям к назначению препаратов, рекомендуемых для использования в данном методе.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ И МАТЕРИАЛОВ

1. Вакуумные пробирки системы «вакутайнер», содержащие 3,8%-й раствор трехзамещенного цитрата натрия.
2. Вакуумные пробирки системы «вакутайнер», покрытые изнутри слоем кремнезема.
3. Вакуумные пробирки системы «вакутайнер», содержащие К2 ЭДТА.
4. Автоматический иммунофлуоресцентный анализатор.
5. Автоматический коагулометр.
6. Автоматический биохимический анализатор.
7. Автоматический гематологический анализатор.
8. Реактивы для определения прокальцитонина (ПКТ).
9. Реактивы для определения показателей гемостаза (протеинов С и S).
10. Реактивы для определения С-реактивного белка (СРБ).
11. Эхокардиограф, оснащенный датчиком 2,5 МГц.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ НАЗНАЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Принципы назначения антибактериальной терапии у пациентов с ИЭ после операции на клапанах сердца базируются на диагностике наличия или отсутствия персистирующего сепсиса по данным теста с прокальцитонином.

1. Выбор антибактериального препарата:
 - а) у пациентов с отсутствием персистирования сепсиса:
 - при отсутствии роста микроорганизма с клапана сердца назначается один бактерицидный антибиотик широкого спектра действия;

- при положительном результате посева с клапана назначается антибактериальная терапия с учетом чувствительности выявленного возбудителя к антибактериальным препаратам;

б) у пациентов с умеренной степенью персистирующего сепсиса:

- при отсутствии роста микроорганизма с клапана сердца назначается двойная антибактериальная терапия: ванкомицин 30 мг/кг/сут внутривенно 2 раза/сут+гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно 2–3 раза/сут;

- при положительном результате посева с клапана назначается антибактериальная терапия с учетом чувствительности выявленного возбудителя к антибактериальным препаратам;

в) у пациентов с тяжелой степенью персистирующего сепсиса:

- при отсутствии роста микроорганизма с клапана сердца назначается тройная антибактериальная терапия: ванкомицин 30 мг/кг/сут внутривенно 2 раза/сут+гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно 2–3 раза/сут+ципрофлоксацин 1000 мг/сут 2 раза/сут;

- при положительном результате посева с клапана назначается антибактериальная терапия с учетом чувствительности выявленного возбудителя.

2. Длительность антибактериальной терапии:

- у пациентов с отсутствием персистирующего сепсиса по данным теста с прокальцитонином антибактериальная терапия ИЭ продолжается 4 недели со дня операции;

- у пациентов с умеренной и тяжелой степенью персистирующего сепсиса антибактериальная терапия составляет 6 недель после операции.

Характеристика рекомендуемых методов обследования для диагностики наличия или отсутствия персистирующего сепсиса у пациентов с ИЭ в раннем послеоперационном периоде

У пациентов с инфекционным эндокардитом за 1-е сут до операции, а также на 1 и 7-е сут после операции на клапанах сердца в сыворотке венозной крови определяют исходный показатель содержания прокальцитонина (ПКТ).

Способ диагностики персистирующего сепсиса заключается в следующем: при отсутствии динамики или при увеличении показателя ПКТ на 1 и/или 7-е сутки после операции $\leq 2,5$ раза от исходного — диагностируют отсутствие персистирующего сепсиса, при увеличении ПКТ $> 2,5$, но ≤ 5 раз от исходного диагностируют умеренную степень тяжести персистирующего сепсиса, а при увеличении ПКТ $>$ чем в 5 раз от исходного — высокую степень тяжести персистирующего сепсиса после хирургической коррекции клапанной патологии сердца.

Способ осуществляют следующим образом.

Забор венозной крови для определения содержания прокальцитонина (ПКТ) осуществляется из кубитальной вены иглой для венепункции 21G в вакуумные пробирки системы «вакутайнер», покрытые изнутри слоем кремнезема для ускорения свертывания крови. Содержимое пробирки осторожно перемешивают, наклоняя пробирку несколько раз.

Уровень прокальцитонина в сыворотке крови измеряют на автоматическом иммунофлуоресцентном анализаторе. Нормальные значения ПКТ составляют $\leq 0,05$ нг/мл.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КЛАПАННЫХ ПОРОКОВ

Разработанный дифференцированный подход к антикоагулянтной терапии у пациентов с ИЭ после хирургической коррекции клапанной патологии сердца базируется на известных ранее показаниях и противопоказаниях к назначению оральных антикоагулянтов, но включает и новые уточненные противопоказания (отмечены ниже жирным шрифтом) к назначению оральных антикоагулянтов.

Уточненные показания к приему оральных антикоагулянтов у пациентов с инфекционным эндокардитом после хирургической коррекции клапанных пороков сердца:

- имплантация механического протеза (ов) в митральную и/или аортальную позицию (ии); (известно ранее);
- имплантация биологического протеза в митральную и/или аортальную и/или трикуспидальную позицию (ии); (известно ранее);
- пластика митрального и/или трикуспидального клапана на жестком кольце (известно ранее).

При отсутствии лабораторных признаков коагулопатии потребления (снижение в плазме крови уровня протеина С ниже 70%, снижение уровня протеина S ниже 63%), персистирующего сепсиса, высоко активного системного воспалительного процесса (концентрация СРБ в сыворотке крови более 20 мг/л) (установлены по результатам НИР).

Уточненные (с учетом результатов НИР) противопоказания к назначению оральных антикоагулянтов у пациентов с инфекционным эндокардитом после хирургической коррекции клапанных пороков сердца:

- наличие коагулопатии потребления (снижение в плазме крови уровня протеина С ниже 70%, снижение уровня протеина S ниже 63%);
- персистирующий сепсис;
- высокоактивный системный воспалительный процесс (концентрация СРБ в сыворотке крови > 20 мг/л);
- наличие дополнительной жидкости в полости перикарда;
- клинические проявления геморрагического синдрома:
 - минимальные (микрогематурия, петехии и синячки, в т.ч., в местах инъекций);
 - малые (выраженная синячковость, видимая на глаз гематурия).

Для исключения противопоказаний к назначению оральных антикоагулянтов у пациентов с инфекционным эндокардитом в 1-е сут после операции на клапанах сердца определяются:

1. Значения показателей протеинов С и S — для исключения коагулопатии потребления.
2. Уровень прокальцитонина для исключения персистирующего сепсиса (способ описан выше).
3. Содержание СРБ в сыворотке крови для определения степени активности воспалительного процесса.

При отсутствии лабораторных признаков коагулопатии потребления (снижение в плазме крови уровня протеина С ниже 70%, снижение уровня протеина S ниже 63%), персистирующего сепсиса, высокоактивного системного воспалительного процесса (концентрация СРБ в сыворотке крови более 20 мг/л), дополнительной жидкости в полости перикарда, клинических проявлений геморрагического синдрома с целью профилактики тромбозов/тромбоэмболий назначается варфарин по общепринятой схеме на фоне непрерывной терапии прямыми антикоагулянтами (нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины в лечебной дозе) до достижения целевого МНО в соответствии с типом и позицией имплантированного протеза (для аортальной позиции 2,0–3,0, для митральной — 2,5–3,5). После достижения целевого МНО отменяются прямые антикоагулянты, пациенты продолжают принимать варфарин в подобранной дозе.

При наличии лабораторных признаков коагулопатии потребления персистирующего сепсиса, высокоактивного системного воспалительного процесса, дополнительной жидкости в полости перикарда, клинических проявлений геморрагического синдрома: минимальных (микрогематурия, петехии и синячки, в том числе, в местах инъекций), малых (выраженная синячковость, видимая на глаз гематурия) и умеренных (носовые кровотечения, кровоточивость слизистых) пациенту не назначается варфарин, с целью профилактики тромбозов/тромбоэмболий назначаются антикоагулянты прямого действия (низкомолекулярные гепарины или нефракционированный гепарин) в общепринятых лечебных дозах. При наличии больших геморрагических проявлений (профузные желудочно-кишечные, почечные, носовые, ретроперитонеальные, внутричерепные, маточные) варфарин не назначается, вопрос о возможности проведения антикоагулянтной терапии прямыми антикоагулянтами решается индивидуально.

На 7-е сутки после операции необходимо повторить описанный выше алгоритм обследования пациента, оценить повторно гемостаз (исключить коагулопатию потребления, персистирующий сепсис, высокоактивный системный воспалительный процесс, наличие дополнительной жидкости в полости перикарда, клинические признаки геморрагий).

Затем следует оценить правильность проводимой антикоагулянтной терапии в соответствии с принципами, изложенными выше и осуществить рекомендации по дальнейшему приему антикоагулянтов (прямых и оральных — варфарина).

При отсутствии противопоказаний к назначению оральных антикоагулянтов у пациентов продолжается прием варфарина на фоне непрерывной терапии прямыми антикоагулянтами (нефракционированный

гепарин или низкомолекулярные гепарины в лечебной дозе) до достижения целевого МНО в соответствии с типом и позицией имплантированного протеза (для аортальной позиции 2,0 — 3,0, для митральной позиции 2,5 — 3,5). После достижения целевого МНО отменяются прямые антикоагулянты, пациенты продолжают принимать варфарин в подобранной дозе.

При выявлении на 7-е сут. после операции противопоказаний к приему оральных антикоагулянтов варфарин отменяется, продолжается терапия прямыми антикоагулянтами. Проводится активная противовоспалительная терапия, лечение ДВС-синдрома традиционным способом. Лишь при достижении ликвидации противопоказаний к назначению оральных антикоагулянтов возобновляется прием варфарина на фоне непрерывной терапии прямыми антикоагулянтами (нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины в лечебной дозе) до достижения целевого МНО в соответствии с типом и позицией имплантированного протеза (для аортальной позиции 2,0–3,0, для митральной 2,5–3,5). После достижения целевого МНО отменяются прямые антикоагулянты, пациенты продолжают принимать варфарин в подобранной дозе.

Указанный алгоритм действий по коррекции антикоагулянтной терапии возможен и необходим на любом этапе послеоперационного периода при появлении у врача подозрения в отношении патологии гемостаза и активизации системного воспалительного процесса специфической и неспецифической этиологии.

Характеристика рекомендуемых методов исследования

Определение показателей гемостаза

Забор венозной крови для определения протеинов С и S осуществляется из кубитальной вены иглой для венепункции 21G в вакуумные пробирки системы «вакутайнер», содержащие 3,8%-й раствор трехзамещенного цитрата натрия в соотношении 9:1, соответственно. Содержимое пробирки осторожно перемешивают, наклоняя ее несколько раз.

Протеины С и S определяются в плазме, содержащей цитрат Na, на автоматическом коагулометре хромогенным методом. Нормальные значения: протеин С 70–140%, протеин S 63–135%.

Диагностика персистирующего сепсиса описана выше.

Определение степени активности воспалительного процесса у пациентов с инфекционным эндокардитом после операции на клапанах сердца

Забор венозной крови для определения уровня С-реактивного белка (СРБ) осуществляется из кубитальной вены иглой для венепункции 21G в вакуумные пробирки системы «вакутайнер», покрытые изнутри слоем кремнезема для ускорения свертывания крови. Содержимое пробирки осторожно перемешивают, наклоняя ее несколько раз.

Количественное определение СРБ выполняется в сыворотке крови на автоматическом биохимическом анализаторе латексным методом.

При определении уровня СРБ в крови пациентов с ИЭ менее 50 мг% (5,0 мг/л) процесс диагностируют как минимально активный; при показателе

50,0-200,0 мг% (5,0–20,0 мг/л) — умеренно активный; свыше 200 мг% (20,0 мг/л) — диагностируется высоко активный воспалительный процесс.

Методика проведения ультразвукового исследования (УЗИ) перикарда

УЗИ перикарда выполняется на ультразвуковом приборе датчиком 2,5 МГц из парастернального, апикального и субкостального доступов с использованием В-режима.

Устранение противопоказаний к терапии оральными антикоагулянтами

Для устранения коагулопатии потребления показаны инфузии свежезамороженной плазмы или концентрата факторов свертывания.

С целью устранения персистирующего сепсиса и высокоактивного воспалительного процесса проводится антибактериальная терапия по указанной выше схеме.

Для устранения **дополнительной жидкости в полости перикарда** назначаются диуретики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), при отсутствии эффективности последних — глюкокортикостероидные гормоны.

Купирование геморрагического синдрома

Наиболее частым проявлением геморрагического синдрома у пациентов с ИЭ является гематурия.

С целью дифференциальной диагностики гематурии показаны общий анализ мочи, анализ мочи по Ничипоренко, УЗИ почек, доплеровское исследование кровотока в почечных артериях, коагулограмма, консультация нефролога.

Причинами гематурии могут быть:

- 1) стадия коагулопатии потребления или стадия геморрагии ДВС-синдрома;
- 2) инфекционно-токсический нефрит;
- 3) тромбоз почечных артерий;
- 4) наличие сопутствующей патологии мочевыводящих путей (мочекаменная болезнь, опухоли мочевыводящей системы, врожденные пороки развития мочевыводящей системы и др.);
- 5) механическое повреждение слизистой оболочки мочеиспускательного канала в результате катетеризации мочевого пузыря у пациентов в раннем послеоперационном периоде.

Для устранения *коагулопатии потребления* показаны инфузии свежезамороженной плазмы или концентрата факторов свертывания.

В случаях, когда причиной гематурии является *инфекционно-токсический нефрит*, необходим тщательный контроль функции почек, коррекция дозы антибиотиков в зависимости от уровня клиренса креатинина.

При выявлении *сопутствующей патологии мочевыводящих путей* — контроль функции почек, коррекция дозы антибиотиков в зависимости от уровня клиренса креатинина.

При сильных кровотечениях необходима ургентная кровоостанавливающая и заместительная терапия в условиях отделения интенсивной терапии.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ МЕТОДА И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Метод дифференцированного проведения антибактериальной и антикоагулянтной терапии у пациентов с инфекционным эндокардитом после хирургической коррекции клапанных пороков сердца предназначен для снижения летальности, уменьшения числа тромбозов и кровотечений.

Осложнений на фоне применения рекомендуемого метода дифференцированной антибактериальной и антикоагулянтной терапии не установлено.

Однако в силу специфики и сложности анализируемой патологии — ранний и отдаленный послеоперационный периоды в течении инфекционного эндокардита после операции на клапанах сердца — считаем целесообразным обратить внимание практикующих врачей на общеизвестные возможные осложнения антибактериальной и антикоагулянтной терапии:

- 1) избыточная антикоагуляция;
- 2) тромбоцитопения;
- 3) побочное действие антибактериальных препаратов.

Избыточная антикоагуляция

При МНО < 6,0 и появлении минимальных, малых или умеренных геморрагических проявлений (микрогоматурии, кровоточивости десен, слизистой оболочки носа и т.д.), не представляющих опасности для жизни, необходимо отменить варфарин и мониторировать МНО до целевых уровней. После снижения МНО до целевого уровня необходимо возобновить прием варфарина, тщательно титруя дозу, чтобы в дальнейшем не выходить за рамки рекомендуемых уровней МНО.

При МНО 6,0–10,0 — то же + возможно назначение витамина К 2–4 мг *per os* или подкожно.

При МНО > 10,0 и сильных кровотечениях необходимо отменить варфарин, незамедлительно начать введение свежезамороженной плазмы или концентрата факторов свертывания крови.

Тромбоцитопения

При развитии тромбоцитопении необходимо исключить гепарининдуцированную тромбоцитопению, использовать антикоагуляцию низкомолекулярными гепаринами, при угрожающей тромбоцитопении — показано введение тромбоцитарной массы до нормализации количества тромбоцитов (не менее $150000^9/\text{л}$).

Развитие побочного действия антибактериальных препаратов, рекомендуемых для применения в данном методе

Возможные побочные эффекты ванкомицина:

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, псевдомембранозный колит.

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (вплоть до развития почечной недостаточности). Редко имеет место интерстициальный нефрит.

Со стороны нервной системы и органов чувств: ототоксичность — снижение слуха, вертиго, звон в ушах.

Со стороны органов кроветворения: обратимая нейтропения, переходящая тромбоцитопения, редко — агранулоцитоз.

Аллергические реакции.

Постинфузионные реакции (вследствие быстрого введения): анафилактикоидные реакции, синдром «красного человека», связанный с высвобождением гистамина (озноб, лихорадка, учащенное сердцебиение, гиперемия верхней половины туловища и лица, спазм мышц грудной клетки и спины).

Возможные побочные эффекты гентамицина:

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия.

Со стороны мочевыделительной системы: протеинурия, микрогематурия, почечная недостаточность.

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, сонливость, нарушение нервно-мышечной проводимости, снижение слуха, вестибулярные расстройства.

Со стороны системы кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Аллергические реакции.

Возможные побочные эффекты ципрофлоксацина:

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, псевдомембранозный колит, холестатическая желтуха, гепатит.

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, головокружение, нарушение зрения (изменение цветового зрения, диплопия, нистагм, боль в глазах), нарушение вкуса, обоняния, шум в ушах, транзиторное нарушение слуха, изменение настроения, нарушение походки, повышение внутричерепного давления, парестезия, потливость, атаксия, тремор, судороги, токсический психоз, паранойя, галлюцинации, мигрень.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения, тромбоцитоз, изменение уровня протромбина.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, тендовагинит.

Со стороны мочеполовой системы: кристаллурия, гематурия, цилиндропения, протеинурия.

Аллергические реакции.

Прочие: фотосенсибилизация, эозинофилия, лихорадка.

При развитии побочного действия антибиотиков, а также при наличии противопоказаний к рекомендуемым антибиотикам целесообразно отменить используемый антибактериальный препарат, провести симптоматическую терапию осложнений, назначить бактерицидный антибиотик широкого спектра

действия без потенциальных побочных эффектов, характерных для применявшегося ранее антибактериального препарата.