

АНТИБИОТИЧНАТА ПОЛИТИКА В КАРДИОЛОГИЯТА

М. МИЛАНОВА¹ и М. ЛЕСЕВА²

¹Клиника по кардиология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София

²Лаборатория по клинична микробиология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ – София

ANTIBIOTIC POLICY IN CARDIOLOGY

M. MILANOVA¹ AND M. LESEVA²

¹Clinic of Cardiology, UMHATEM “N. I. Pirogov” – Sofia

²Laboratory of Clinical Microbiology, UMHATEM “N. I. Pirogov” – Sofia

Резюме. Антибиотичната политика (АП) определя правилата за емпирично и насочено по антибиограма лечение на инфекциите и за хирургична антибиотична профилактика (ХАП). Тя се актуализира периодично, въз основа на базата данни, събрани чрез постоянно мониториране за водещите клинично значими вътреболнични патогени и тяхната антибактериална чувствителност. Целта ѝ е да ограничи до минимум немотивираното, икономически неефективното и неправилно изписване на антимикубни агенти; развитието и разпространението на резистентни щамове и на суперинфекции (кандидози, *Clostridium difficile* колит и др.) и да допринесе за съхраняване активността на най-често и продължително използваните антибактериални препарати максимално дълго време. Антибиотичната политика на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ се разработва, като се определят главните насоки, принципи и ограничения според фактори, свързани с болния, с предпологаемия бактериален патоген и със самите антибактериални препарати. Като се използват принципите за рационално комбиниране на антибактериалните препарати, се постига разширяване спектъра на антимикубна активност, постигане на синергистичен ефект и забавяне развитието на резистентност. Благодарение на антибиотичната политика в кардиологията се подобрява драстично и крайната прогноза при лечение на инфекциозен ендокардит. Успешният изход от лечението на това заболяване с инфекциозна генеза се определя от своевременното приложение на адекватен антибиотичен режим, обикновено според антибиограма за конкретния причинител, ранна диагноза на настъпилите сериозни екстракардиални усложнения, своевременно обсъждане на хирургична интервенция в активен стадий на заболяването и от доброто клинично сътрудничество между кардиолози, микробиолози и кардиохирурзи.

Ключови думи: антибиотици, кардиология, инфекции, икономическа ефективност

Summary. Building antibiotic strategy is the most important thing in making decisions of empiric as well as microbiologically targeted treatment of infections and surgical diseases. It is possible to actualize it, owing to the data base of main pathogens in a given hospital. Its main aim is to limit non-motivated, economically unprofitable and incorrect prescriptions of antibiotics, the existence and growth of resistant microbes, as well as superinfections like candidiasis, *Clostridium difficile* colitis, etc. and to support the correct usage of the most wide spread antibiotics in clinical practice as long as it is possible. The Antibiotic Policy of the Emergency Hospital “Pirogov” is directed to some factors of great clinical importance, such as these related to the patient, pathogen type and antibiotic agent. Bearing in mind these main principles of antibiotics usage it is possible to combine different agents in the best way to achieve synergetic effectiveness and final clinical improvement of the patient including those with Infectious endocarditis. It is reliable to cure infective endocarditis by using a microbiologically targeted antibiotic, discussing surgical treatment on time, investigating the disease as early as possible, as well as relying on team working of cardiologists, microbiologists and cardio surgeons.

Key words: antibiotics, cardiology, infections, economic efficiency

Антибиотичната политика (АП) определя правилата за емпирично и насочено по антибиограма лечение на инфекциите и за хирургична антибиотична профилактика (ХАП) [1, 2]. Тя се актуализира периодично, въз основа на базата данни, събрани чрез постоянно мониториране за водещите клинично значими вътреболнични патогени и тяхната антибактериална чувствителност. Целта ѝ е да ограничи до минимум немотивираното, икономически неефективното и неправилно изписване на антимикробни агенти; развитието и разпространението на резистентни щамове и на суперинфекции (кандидози, *Clostridium difficile* колит и др.) и да допринесе за съхраняване активността на най-често и продължително използваните антибактериални препарати максимално дълго време [1, 3].

Антибиотичната политика осигурява прецизиране на употребата на широкоспектърни (стратегически) антибиотици чрез разделяне на антибактериалните препарати в три нива на рестрикция и определяне на контингента, който има право да ги изписва [1, 2, 4]. Тя гарантира правилното дозиране на антимикробните препарати, определя продължителността на антибактериалната терапия; превключването от парентерална към перорална терапия; периодичното проследяване на употребата на антибиотици от отделните клинични звена [3, 5].

Антибиотичната политика на УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ се разработва, като се определят главните насоки, принципи и ограничения. Всяка секция, клиника или самостоятелно отделение разработва собствена АП, която се основава на общоболничната, но е конкретизирана в зависимост от специфичния контингент болни, лекувани в съответното звено, и преобладаващите основни заболявания, като се отчитат следните определящи фактори [4, 6]:

1. Фактори, свързани с болния:

- 1.1. Общо състояние на болния и степен на развитие на инфекцията.
- 1.2. Хоспитализация в интензивно или друго отделение.
- 1.3. Локализация на огнището на инфекцията.
- 1.4. Компетентност на имунния отговор.

1.5. Наличие на инвазивни процедури – централна венозна катетеризация, продължителна уретрална катетеризация, трахеална интубация и др.

1.6. Предшестващи и придружаващи заболявания.

1.7. Възрастови особености.

1.8. Предшестваща хоспитализация.

1.9. Данни за алергия към антимикробни агенти.

2. Фактори, свързани с предполагаемия бактериален патоген:

2.1. Извънболнични или вътреболнични причинители на инфекцията.

2.2. Актуални данни за водещите бактериални причинители на инфекциозни усложнения в съответното звено и тяхната чувствителност към антибактериални препарати *in vitro*.

2.3. Участие на определени бактериални видове, в зависимост от локализацията на инфекцията.

2.4. Екстрацелуларно, в интерстициалното пространство или интрацелуларно развитие на патогена.

2.5. Степен на бактериалната контаминация.

3. Фактори, свързани с антибактериалните препарати:

3.1. Спектър на антибактериално действие.

3.2. Механизъм на действие.

3.2.1. Бактериостатичен или бактерициден (задължителен при болни с ограничена имунна защита: с малигнени заболявания, на химио- и радиотерапия, лекувани с кортикостероиди и имunosупресори, в старческа възраст, постоперативен период, тежко общо увредени болни, болни с изгаряне).

3.2.2. Време-зависим (бета-лактами, макролиди, линкозамиди, гликопептиди и др.) или концентрация-зависим ефект (аминогликозиди, хинолони) на антибиотиците.

3.3. Фармакокинетични отнасяния.

3.3.1. Време на серумен полуживот.

3.3.2. Степен на свързване с плазмените протеини.

3.3.3. Проницаемост в различни тъкани и органи; вътреклетъчно проникване.

3.3.4. Площ под кривата на плазмената концентрация (AUC).

- 3.3.5. Наличие на постантибиотичен ефект.
- 3.4. Начин на приложение (парентерално, в инфузия, перорално).
- 3.5. Елиминиране и екскреция.
- 3.6. Взаимодействие с други лекарствени средства.
- 3.7. Токсичност и нежелани реакции.
- 3.8. Стойност на лечението с препарата: при равни други условия предимство има икономически най-изгодното антимикробно средство.

Дозирането на антибактериалните агенти трябва да постигне плазмени концентрации, превишаващи минималните инхибиторни концентрации (МИК) за очакваните бактериални патогени по време на дозовия интервал (при време-зависимите препарати), и пикови концентрации, максимално превишаващи МИК (при концентрация-зависимите препарати) [1,4].

Продължителността на антибактериалната терапия се определя индивидуално, съобразно клиничното протичане на инфекцията. В специализираната литература има следните препоръки при инфекциозен ендокардит [7, 8]:

- стрептококов (28 дни);
- стафилококов (20-48 дни);
- ентерококов (28-36 дни).

Принципи за рационално комбиниране на антибактериалните препарати

1. Предимства:

- разширяване спектъра на антимикробна активност;
- постигане на синергичен ефект;
- забавяне развитието на резистентност.

2. Недостатъци:

- повишен риск от странични действия;
- възможен антагонизъм;
- евентуално – по-висока цена на лечението.

Антибиотичната терапия бива:

1. **Емпирична** – при наличие на клинични данни за инфекция, без бактериологично потвърждение. Тя трябва да осигури широк спектър на антибактериално действие за

2-3 дни, до получаване на бактериологичните резултати. След това, при необходимост, терапията се модифицира, като се спазват принципите на деескалационната антибактериална терапия.

2. **Насочена по антибиограма** – когато е съобразена с резултатите от микробиологичните изследвания, т.е. при наличие на клинични данни за инфекция, с бактериологично потвърждение. Подборът на антибактериалната терапия задължително се основава на антибиограмата на изолирания причинител, като се предпочита препарат с най-тесен спектър на действие и по-малко странични ефекти.

ЗАЩО Е НЕОБХОДИМА АНТИБИОТИЧНА ПОЛИТИКА В КАРДИОЛОГИЯТА?

1. Нараства честотата на най-честото инфекциозно заболяване в кардиологията – инфекциозния ендокардит (ИЕ) [9]. Същевременно нараства относителният дял на групите пациенти с предразполагащи фактори за развитие на ИЕ, причинен от различни от обичайните патогени (HIV, вътреболнични случаи, имунна супресия).

2. Променя се етиологията на ИЕ [10, 11] – увеличава се относителният дял на *S. aureus*, който напоследък изпреварва *Streptococcus viridans* като водещ причинител на ИЕ; нараства честотата на възкителните микроорганизми от групата HACEK (*Haemophilus spp.*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* и *Kingella kingae*) и други.

3. Има различия в етиологията (оттам – в избора на антибактериалния препарат и продължителността на терапията) на ИЕ [12, 13] при естествени и изкуствени клапи; при различните възрастови групи (естествени клапи) и при ранен, междинен и късен ендокардит (изкуствени клапи); при десностранен и левостранен ендокардит (табл. 1).

Таблица 1. Микробна етиология на ендокардита [14]

Патоген	Естествени клапи				Изкуствени клапи		
	Новородени	2 мес-15 г.	16-60 г.	> 60 г.	Ранен (< 60 д)	Междинен (60 д–12 м)	Късен (> 12 м)
Streptococcus spp.	15-20%	40-50%	45-65%	30-45%	1%	7-10%	30-33%
S. aureus	40-50%	22-27%	30-40%	25-30%	20-24%	10-15%	15-20%
Coa(-) staphylococci	8-12%	4-7%	4-8%	3-5%	30-35%	30-35%	10-12%
Enterococci	< 1%	3-6%	5-8%	14-17%	5-10%	10-15%	8-12%
Gram(-) bacterii	8-12%	4-6%	4-10%	5%	10-15%	2-4%	4-7%
Fungi	8-12%	1-3%	1-3%	1-2%	5-10%	10-15%	1%
Culture(-) и НАСЕК	2-6%	0-15%	3-10%	5%	3-7%	3-7%	3-8%
Дифтероиди	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%	5-7%	2-5%	2-3%
Полимикробна	3-5%	< 1%	1-2%	1-3%	2-4%	4-7%	3-7%

4. Наличието на специфични причинители на ИЕ (*Bartonella* spp., *Coxiella burnetii* – Q-треска, *Brucella* spp. и др.), чието участие може да се допусне при определени групи пациенти, които изискват различни от обичайните режими на антибактериална терапия.

5. Съществуването на ИЕ при негативни хемокултури (т.нар. culture-negative endocarditis), който често се причинява от възкрателни и трудни за култивиране микроорганизми, изискващи специфични диагностични методи и по-продължително време за идентификацията им (*НАСЕК*, *Bartonella* spp., *Abiotrophia* spp., *Coxiella burnetii*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp. и др.) [11].

6. Развитието на чести и сериозни усложнения на ИЕ, особено при неправилното му лечение [12, 15]:

6.1. Сърдечни: конгестивна сърдечна недостатъчност, микотична аневризма и други.

6.2. Неврологични (при 20-40% от случаите), особено чести при *S. aureus* ендокардит: емболия, инсулт, други. Клинично е доказано, че честотата на емболичните инциденти при ИЕ бързо намалява след започване на ефективна антибактериална терапия.

6.3. Системен емболизъм, абсцес на далака.

6.4. Продължителен фебрилитет.

7. Зависимост на смъртността от микробния причинител (4-16% при *Streptococcus viridans*, 15-25% при ентерококи; 25-47% при *S. aureus*, над 50% при *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, fungi).

8. Зависимост на честотата на релапсите от микробния причинител: под 2% при *Streptococcus viridans*, 8-20% при ентерококи.

9. Антибактериалната терапия на ИЕ се извършва с продължително (повече, отколкото при мнзинството от другите инфекциозни заболявания) приложение на бактерицидни антимикробни агенти или комбинации от тях. Преждевременното прекъсване и неправилният подбор на антибактериалните препарати води до релапси на инфекцията, усложнения и повишена смъртност [9, 11, 12, 13, 15, 16, 17].

Разработването на антибиотична политика в кардиологията изисква мултидисциплинарен подход за определяне на правилата за емпирична и насочена по антибиограма терапия при инфекциозния ендокардит и другите инфекциозни кардиологични заболявания.

АНТИБАКТЕРИАЛНА ТЕРАПИЯ НА ИНФЕКЦИОЗНИЯ ЕНДОКАРДИТ

Приема се участието на три фактора за възникване на ИЕ:

– наличие на циркулиращ инфекциозен агент в кръвта (бактериемия, вiremия, фунгемия);

– предшестваш болестен процес в сърцето (придобит или вроден порок) или съдовете (артерио-венозен или артерио-артериален шънт) [18];

– предстващо или придружаващо заболяване, нарушаващо съществено естествена резистентност на организма (диабет, хроничен хепатит, чернодробна цироза, бъбречна недостатъчност, колагеноза, продължителна терапия с кортикостероиди, алкохолизъм).

Всички малки и големи оперативни интервенции, интервенциите в стоматологичната практика, редица диагностични процедури, включително и ендоскопските методи

над и под диафрагмата, могат да доведат до сигнификантна бактериемия и представляват повишен риск за възникване на ИЕ [18, 19].

Таблица 2. Емпирична терапия при ендокардит

Вид	Най-чест бактериален причинител	Антибиотици на първи избор	Алтернатива
Естествени клапи	1. Остро протичане – <i>S. aureus</i> . 2. Подостро протичане – <i>Streptococcus viridans</i> , ентерококи	1. Цефалоспорици + АГ 2. Пеницилици + АГ, ЦС + АГ аминопеницилици + АГ	Гликопептици + аминогликозид
Изкуствени клапи	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , ентерококи, коринебактерии, фунги	Гликопептид + ЦС 3-то поколение, Гликопептид + АГ	Гликопептид + флуорохинолон

Легенда: АГ – аминогликозид; ЦС – цефалоспорици

Таблица 3. Насочена терапия при ендокардит [14]

Патоген	Естествени клапи	Изкуствени клапи
<i>Streptococcus bovis</i> и др. <i>Streptococcus viridans</i> с MIC за Pen \leq 0,1 mg/ml (чувствителни)	Пеницилин или цефтриаксон за 4 седмици*	Пеницилин за 6 седмици + гентамицин за 2 седмици*
<i>Streptococci</i> с MIC за Pen 0,1-0,5 mg/ml (интермедиерни)	Пеницилин за 4 седмици + гентамицин за 2 седмици*	Пеницилин за 6 седмици + гентамицин за 4 седмици*
<i>Streptococci</i> с MIC за Pen > 0,5 mg/ml (резистентни), ентерококи, <i>Abiotrophia spp.</i>	Пеницилин или ампицилин + гентамицин за 4-6 седмици*	Пеницилин или ампицилин + гентамицин за 6 седмици*
Метицилин-чувствителни стафилококи	Пеницилиназа-устойчив пеницилин** за 4-6 сед. ± гентамицин през първите 3-5 дни на терапията	Пеницилиназа-устойчив пеницилин** + рифампин за 6 седмици + гентамицин за 2 седмици
Метицилин-резистентни стафилококи	Ванкомицин ± гентамицин през първите 3-5 дни на терапията	Ванкомицин + рифампин за 6 седмици + гентамицин за 2 седмици
Десностранен стафилококов ендокардит	Пеницилиназа-устойчив пеницилин** + гентамицин за 2 седмици	
Причинители от групата НАСЕК	Цефтриаксон за 4 седмици или ампицилин + гентамицин за 4 седмици	Цефтриаксон за 6 седмици или ампицилин + гентамицин за 6 седмици

*При свръхчувствителност към бета-лактами, вместо тях се включва ванкомицин.

** При свръхчувствителност към пеницилици, те могат да се заменят с цефалоспорин от I генерация, а при свръхчувствителност към бета-лактами – с ванкомицин.

Успешният изход на лечението на ИЕ се определя от своевременното приложение на адекватен антибиотичен режим, ранна диагноза на настъпилите сериозни екстракардиални усложнения, своевременно обсъждане на хирургична интервенция в активен стадий на заболяването и от доброто клинично сътрудничество между кардиолози, микробиолози и кардиохирурзи.

Библиография

1. Lesprit, P. et C. Brun-Buisson. Hospital antibiotic stewardship. – *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **21**, 2008, № 4, 344-349.
2. Наредба № 39 от 26.08.2010 г. за утвърждаване на медицински стандарт по профилактика и контрол на

вътреболничните инфекции. Държавен вестник бр. 69 от 3.09.2010 г.; 15-98 стр.

3. Patel, D., W. Lawson et B. J. Guglielmo. Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. – *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.*, **6**, 2008, № 2, 209-222.
4. Fishman, N. Antimicrobial stewardship. – *Am. J. Med.*, **119**, 2006, 6 suppl., S53-61.
5. Drew, R. H. Antimicrobial stewardship programs: how to start and steer a successful program. – *J. Manag. Care Pharm.*, **15**, 2009, (2 suppl), S18-23.
6. Pascovaty, A., J. M. Pflomn, N. Myke et S. K. Seo. A multidisciplinary approach to antimicrobial stewardship: evolution into the 21st century. – *Int. J. Antimicrob. Agents.*, **25**, 2005, № 1, 1-10.
7. Cunha, B. A. Antibiotic essentials. 8th ed. 2009.
8. Gilbert, D. N. et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 38th ed. 2008.

9. Bayer, A. S. et W. M. Scheld. Endocarditis and intravascular infection. In: Mandell GL, JE Bennett, R Dolin, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia, Penn; Churchill Livingstone, 2000, 857-902.
10. Hoesley, C. J. et C. G. Cobbs. Endocarditis at the millennium. – J. Infect. Dis., **179**, 1999, Suppl. 2, S360-365.
11. Wilson, W. R. et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, other streptococci and HACEK microorganisms. – JAMA, **274**, 1995, 1706-1713.
12. Baddour, L. M. et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy and management of complications: a statement for healthcare professionals from Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease. – Council on cardiovascular disease, **111**, 2005, № 23, e394-434.
13. Brook, M. M. Pediatric bacterial endocarditis. Treatment and prophylaxis. – Pediatr. Clin. North. Am., **46**, 1999, № 2, 275-287.
14. Mylonakis, E. et S. B. Calderwood. Infective endocarditis in adults. – NEJ Med., **345**, 2001, № 18, 1318-1330.
15. Bayer, A. S. et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. – Circulation, **98**, 1998, № 25, 2936-2948.
16. Habib, G. Management of infective endocarditis. – Heart, **92**, 2006, № 1, 124-130.
17. Stamboulian, D. et E. Carbone. Recognition, management and prophylaxis of endocarditis. – Drugs, **54**, 1997, № 5, 730-744.
18. Storm, B. L. et al. Risk factors for infective endocarditis: oral hygiene and nondental exposures. – Circulation, **102**, 2000, 2842-2848.
19. Dajani, B. L. et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. – JAMA, **277**, 1997, 1794-1801.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Мария Христова Миланова д.м.
 Клиника по кардиология
 УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов"
 бул. "Тотлебен" № 21
 1606 София
 e-mail: milanovamaria@dbv.bg

✉ Address for correspondence:

Maria Hristova Milanova M.D., PhD
 Clinic of cardiology
 UMHETEM "N. I. Pirogov"
 21 "Totleben" blv.
 1606 Sofia
 e-mail: milanovamaria@dbv.bg

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:
 - на корица – 720 лв.;
 - в книжното тяло – 600 лв.
2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.
3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.00 лв./брой.

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.

По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.

Всеки рекламодател получава книжки от списанието.