

KONZERVATIVNE VYLIEČENÁ INOPERABILNÁ GRAMNEGATÍVNA ENDOKARDITÍDA MITRÁLNEJ CHLOPNE

¹MUDr. Ján Červeň, ²MUDr. Dušan Krkoška, CSc.

¹I. Interná klinika MFN, Martin

²Infekčná klinika MFN, Martin

Bakteriálnu endokarditídu na natívnej chlopni vyvoláva gramnegatívna flóra zriedka (< 5 %). V porovnaní s inými agensami je však významne nižšia kurabilita gramnegatívnej endokarditídy. Prezentujeme prípad 76ročnej pacientky s klinikou endokarditídy, s pozitívnymi hemokultúrami gramnegatívnej paličky *Escherichia coli* a s echokardiografickým nálezom obrovskej vegetácie na zadnom mitrálnej cipe. Napriek dobrej citlivosti na antibiotiká in vitro bolo ochorenie rezistentné na 4týždňovú cieľnú antibiotickú liečbu. Operačná liečba bola kontraindikovaná z extrakardiálnych príčin. Vyliečenie už takmer infaustného stavu sme zaznamenali po ďalšej 5týždňovej liečbe inou kombináciou antibiotík. Na základe analýzy profilu použitých farmák predpokladáme, že rozhodujúcimi boli farmakokinetické parametre jednotlivých antibiotík.

Úvod

Infekčná endokarditída je ochorenie spôsobené mikrobiálnou infekciou, ktorá charakteristickou léziou – vegetáciou – postihuje endokard, najčastejšie chlopni ľavého srdca. Spektrum mikrobiálnych druhov, ktoré môžu vyvolať endokarditídu, je široké, ale len niekoľko patogénov sa podieľa na veľkej väčšine ochorení. Na natívnej chlopni je viac než 80 % prípadov vyvolaných grampozitívnymi koky – Streptokokmi a Stafylokokmi. Naproti tomu gramnegatívna flóra sa podieľa na celkovom počte endokarditídy zriedka, v menej než 5 % (1). Pritom je dobre známy fakt, že gramnegatívna palička *Escherichia coli* (*E.coli*) je často izolovaný mikróbo pri bakteriémii, ale nie ako príčina endokarditídy natívnej chlopne. Dôvodov pre tento zjavný nepomer je viacero: nízka adhezivita gramnegatívnych paličiek k endokardu chlopni (2), k fibrínu (3) a dobrá vnímavosť ku komplementom sprostredkovanej bakteriolyze (4). Schopnosť mikroorganizmu adherovať na povrch trombocytárno – fibrínového trombu na morfológicky zmenenom endokarde natívnej chlopne je kritickým krokom pri vzniku infekčnej endokarditídy. Eradikácia etiologického agensu („mikrobiologické vyliečenie“) u gramnegatívnej endokarditídy je nižšia než napríklad u grampozitívnej flóry. Pre porovnanie: streptokoková infekčná endokarditída má pravdepodobnosť vyliečenia samotnou antimikrobiálnou liečbou (tj. konzervatívne) 98 %, antimikrobiálnou a chirurgickou liečbou 98 %. Naproti tomu kurabilita gramnegatívnej infekčnej endokarditídy pri samotnej antimikrobiálnej liečbe je asi 40 %, pri kombinácii antimikrobiálnej a chirurgickej liečby asi 60 % (5). Na nasledujúcej kazuistike demonštrujeme úskalia liečby endokarditídy, vyvolanej gramnegatívnou flórou, v našom prípade *Escherichia coli*.

Kazuistika

Anamnéza. 76ročná pacientka s poreumatickou aorto-mitrálnou chybou s prevahou stenóz, s diabetom mellitom 2. typu a asymptomatickou cholecystolitiazou bola prijatá na internú kliniku v celkovo ťažkom stave. Podľa indirektnej anamnézy bol u nej zaznamenaný váhový úbytok za posledné 4 mesiace, progresia slabosti, stavy dezorientácie a intermitentné difúzne bolesti brucha. Tieto ťažkosti

boli pripisované prejavom generalizovanej aterosklerózy pri inak chudobnom klinickom náleze v predchorobí. Dva týždne pred prijatím bola pacientka liečená perorálne amoxycilínom pre objavenie sa teplôt, ktoré boli pripisované infektu horných ciest dýchacích. Pre neprijímanie per os, teploty a difúzne bolesti brucha bola po vylúčení náhleho príhody brušnej chirurgom prijatá na internú hospitalizáciu s pracovnou diagnózou febrilný stav s dehydratáciou.

Objektívne pri prijatí. Dominuje porucha vedomia – soporózný stav, kachexia, dehydratácia, sivý kolorit kože, telesná teplota 38°C. Fyzikálny nálež na pľúcach je normálny. Auskultačne je na srdci prítomný ejekčný systolický šelest 3/6 nad aortou, dekrešendový diastolický šelest 2/6 a holosystolický šelest 2/6 na hrste. Pacientka je normotenzná, s pravidelnou tachykardiou 110/min. Hepatosplenomegália ani opuchy dolných končatín nie sú prítomné.

Vyšetrenia

Laboratórne. FW 60/90, mukoproteíny 800 μmol/l, CRP+++++, hemoglobín 100 g/l, leukocyty 12 tis., trombocyty 40 tis. Pri vyšetrení moča zisťujeme proteinúriu a hematúriu. **V EKG** je hypertrofia ľavej komory. **Na RTG hrudníka** sú kalcifikáty aorty, inak primeraný nálež. **Echokardiograficky** zisťujeme obrovskú vegetáciu na zadnom cipe mitrálnej chlopne (25×15 mm) – obrázok 1. Systolická funkcia hypertrofovej ľavej komory je normálna s ejekčnou frakciou 65 %. Prítomná je hemodynamicky významná aortálna stenóza s vrcholovým systolickým gradientom 70 torrov. Mitrálna stenóza s plochou ústia 1,7 cm² a mitrálna regurgitácia I. stupňa nie sú hemodynamicky závažné. **Hemokultúry** opakovane potvrdzujú gramnegatívnu paličku *Escherichia coli*, kmeň neproduktujúci betalaktamázu, s citlivosťou na väčšinu testovaných antibiotík – viď tabuľku 1.

Liečba

Podľa citlivosti a minimálnych inhibičných koncentrácií (MIC) in vitro podávame cieľnú intravenóznou antibiotickú (ATB) liečbu od tretieho dňa hospitalizácie.

Ampicilin 12 g/deň (v 4 dávkach) + Gentamycin 240 mg/deň (v jednej dávke) po dobu 2 týždňov. Pre pretrvávanie teplôt, kachektizáciu, zhoršenie laboratórnych para-

metrov (vzostup FW 100/150, mukoproteíny 1000 $\mu\text{mol/l}$, hemoglobín 85 g/l), echokg nález (vegetácia nezmenšená, mitrálna regurgitácia 2.st.) hodnotíme liečbu ako neúspešnú. Konzultujeme špecializované pracovisko ohľadne kardiochirurgickej liečby. Pre ťažkú multiinfarktovú demenciu s CT korelátom v mozgu a pre trofické kožné defekty bola chirurgická liečba s náhradou chlopne skontraindikovaná aj pri vitálnej kardiologickej indikácii.

Meníme liečbu na cefotaxim 6 g /deň (v 3 dávkach) + ciprofloxacín 400 mg /deň (v 2 dávkach) po dobu 3 týždňov. Napriek zmene liečby pretrvávajú teploty, pacientka je v ťažkom katabolizme, soporózna, naďalej stúpa zápalová aktivita (FW 150/200, mukoproteíny 1300 $\mu\text{mol/l}$), prehĺbuje sa anémia (Hb 70 g/l). Echokardiografický obraz je bez signifikantnej zmeny.

Liečba pokračuje na infekčnej klinike za pravidelných kardiologických kontrol. Pri zmene kombinácie na ampicilín 18 g/deň (v 6 dávkach) + ciprofloxacín 400 mg/deň (v 2 dávkach) zaznamenávame po 2 týždňoch ústup teploty. Významne sa zlepšuje neurologický stav, pacientka komunikuje, je mobilná, prijíma per os. Klesajú laboratorne parametre zápalovej aktivity (FW 40/70, mukoproteíny 400 $\mu\text{mol/l}$), stúpa hemoglobín na 95 g/l. Echokardiograficky nachádzame signifikantné zmenšenie vegetácie (7×10 mm). Uvedenú kombináciu ATB podávame v nezmenenej dávke ďalšie 3 týždne. Po skončení kúry dochádza k úplnej normalizácii zápalovej aktivity, úprave anémie, hemokultúry sú opakovane negatívne a pacientka je afebrilná. Pri transezofageálnom echokardiografickom vyšetrení zisťujeme obraz zhojenej kalcifikovanej vegetácie na prednom mitrálnom cípe – obrázok 2, bez progresie regurgitácie. Ochorenie hodnotíme ako vyliečené, pretože boli splnené základné kritéria vyliečenia endokarditídy: 1. vymizli klinické príznaky endokarditídy, 2. neboli prítomné teploty po vysadení ATB, 3. hemokultúry boli opakovane negatívne, 4. normalizovala sa zápalová aktivita. Tento nález pretrváva aj po 12 mesiacoch od ukončenia liečby.

Obrázok 1. Floridná vegetácia (VEG) na zadnom mitrálnom cípe. (Transtorakálne echokardiografické vyšetrenie – apikálna štvordutinová projekcia. LA – ľavá predsieň, LV – ľavá komora, RV – pravá komora, RA – pravá predsieň.)



Tabuľka 1. Výsledok hemokultúr s uvedením MIC a farmakokinetických parametrov testovaných ATB (* podávané u pacientky)

Antibiotikum	MIC (mg/l)	Interpretácia C = citlivý	Parameter (dávka ATB v texte)	Hodnota
Ampicilín*	2	C	T>MIC	139
Piperacilín	1	C	T>MIC	117
Cefuroxim	2	C	T>MIC	119
Cefotaxim*	0,5	C	T>MIC	213
Aztreonam	0,5	C	T>MIC	237
Gentamycín*	0,5	C	Cmax/MIC	24:1
Netilmycín	1	C	Cmax/MIC	14:1
Amikacín	1	C	Cmax/MIC	34:1
Ciprofloxacín*	0,1	C	Cmax/MIC	35:1

Diskusia

Endokarditídu možno efektívne liečiť vtedy, ak je dosiahnutá vysoká sérová baktericídna aktivita príslušných antibiotík. Jednako výsledky vyšetrenia sérovej baktericídnej aktivity (baktericídie séra) nemajú jednoznačne dokázanú koreláciu s klinickým vyliečením – nie je jasná korelácia ani hladín maximálnych (peak), ani hodnôt pred podaním ďalšej dávky (through).

V literatúre sa najčastejšie doporučuje dosiahnutie baktericídie séra v období maximálnej koncentrácie v riedení 1:8, jedna štúdia však doporučuje vrcholovú hladinu až 1:64 a hladinu pred podaním ďalšej dávky 1:32.

Pri voľbe ATB je dôležitý hlavne baktericídny mechanizmus účinku, nízka toxicita umožňujúca liečbu vysokými dávkami a podávanie synergetickej kombinácie – najčastejšie betalaktám + aminoglykozid.

Doba liečby závisí od druhu mikrobiálneho patogéna, v prípade gramnegatívnych paličiek je to minimálne 4–6 týždňov – podľa vyššie uvedených kritérií vyliečenia ochorenia.

V prípade našej pacientky boli podľa priložených výsledkov MIC z hemokultúr indikované kombinácie ATB. Cieľená terapia pri adekvátnych MIC bola podávaná už od tretieho dňa hospitalizácie a bola podávaná celkovo až 9 týždňov.

Obrázok 2. Zhojená vegetácia (veg) na zadnom mitrálnom cípe. (Transezofageálne echokardiografické vyšetrenie – transverzálna štvordutinová projekcia. LA, LV, RA, RV ako v obrázku 1.)



Zdá sa, že rozhodujúcimi faktormi bola veľkosť vegetácie a problematický prienik ATB do nej – preto napriek dobrým citlivostiam pri kvantitatívnych testoch in vitro (cefotaxímu, ciprofloxacínu, ampicilínu aj gentamycínu), boli rozhodujúcimi najvyššie farmakokinetické parametre dané dávkovaním jednotlivých ATB. (Z parametrov uvedených v tabuľke predstavuje hodnota $T > MIC$ časovú periódu, pri ktorej je hladina ATB nad úrovňou MIC. Hodnota C_{max}/MIC predstavuje pomer maximálnej sérovej koncentrácie ATB ku MIC).

Zo všetkých použitých kombinácií mala najpresvedčivejší efekt práve kombinácia, pri ktorej boli dosiahnuté aktuálne sérové koncentrácie (ampicilín 6×3 g + ciprofloxacín 2×200 mg), vyjadrené farmakokinetickými parametrami $T > MIC$ pri betalaktámoch a C_{max}/MIC v prípade chinolónu.

Literatúra

1. Cohen PS, Maguire HJ, Weinstein L: Infective endocarditis caused by gram-negative bacteria: A review of the literature, 1945–1977. *Prog Cardiovasc Dis* 1980; 22:205–242.
2. Gould K, Ramirez-Ronda CH, Holmes RK, Sanford JP: Adherence of bacteria to heart valves in vitro. *J Clin Invest* 1975; 56: 1364–1370.
3. Scheld WM, Valone JA, Sande MA: Bacterial adherence in the pathogenesis of endocarditis: Interaction of bacterial dextran, platelets and fibrin. *J Clin Invest* 1978; 61:1394–1404.

Záver

Všeobecne dobre známe postuláty pri voľbe antibiotickej liečby endokarditidy (baktericídne, nízko toxické, synergický efekt kombinácie ATB, dostatočne dlhá doba liečby) platia aj v nami popisovanom prípade. Pre úspešnú liečbu tak závažného ochorenia, akou je bakteriálna endokarditída, je nutné zdôrazniť jednu, a podľa nášho názoru podstatnú, skutočnosť. Osobitne pri zriedkavých patogénoch a na liečbu rezistentných formách ochorenia je úzka spolupráca mikrobiológa, infektológa a kardiológa kardinálna a môže byť efektívna aj v zdanlivo beznádejných prípadoch.

4. Durack DT, Beeson PB: Protective role of complement in experimental E.coli endocarditis. *Infect Immun* 1977; 16: 213–217.
5. Durack DT: Infective endocarditis. In: Schlant RC, Alexander WA, eds.: *Hurst's the heart*, 8th ed., McGraw-Hill, 1994; 1681–1709.