

### Выводы

1. Для построения объективной оценки качества медицинских услуг необходимо широкое использование информационно-компьютерных технологий.
2. Предлагаемые индексы ИПКМО могут быть использованы при определении эффективности деятельности учреждений здравоохранения, а также для организации процесса повышения квалификации медицинских работников.

### Литература

1. Ețco C. Management în sistemul de sănătate. Chișinău, 2006;647-654.
2. Ețco C, Malanciuc Iu. Asigurările de sănătate și particularitățile expertizei medicale. Chișinău, 2004;186-195.
3. Planul strategic de dezvoltare a Sistemului Național Informațional în Sănătate în perioada 2008-2017: Republica Moldova, Min. Sănătății. Min. Dezvoltării Informaționale, Biroul Național de Statistică, Compania Națională de Asigurări în medicină. Chișinău;142.
4. Quality Management Systems. Guiding Lines for Improvement of Performances. <http://iso-900.ro/eng/9001/9004 expl. htm>.
5. Рябова Е, Ецко К, Рябов С. Современные аспекты экономики и организации здравоохранения. Кишинэу, 2009;175-200.

## Particularitățile antibioticoterapiei la pacienții cu endocardită infecțioasă

\*E. Fatnic, A. Grejdieru, L. Grib, M. Mazur, A. Știrbul, A. Grib, I. Oprea

Department of Internal Medicine, Discipline of Cardiology, Medical Clinic No 3  
Nicolae Testemitsanu State Medical and Pharmaceutical University  
11, A. Russo Street, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: +37369001484. E-mail: elena.fatnic@list.ru  
Manuscript received March 02, 2012; revised April 30, 2012

### Particularities of antibiotherapy in patients with infective endocarditis

The research was based on the study and examination of 94 patients with infective endocarditis (IE). Antibacterial treatment was investigated, taking into consideration its major importance for patients having IE with indications "quo ad vitam". The patients were divided into two groups – group No. 1, the ones with a positive blood culture, and group No. 2 and the ones with a negative blood culture. We analyzed separately the sensitivity of the detected microorganisms from different studied groups to antibacterial preparations. We studied the frequency of use and effectiveness of antimicrobial preparations in both cases: when the etiology was known, and when the blood cultures were negative.

**Key words:** infective endocarditis, antibiotic therapy, blood culture, microorganisms.

### Особенности антибиотикотерапии у пациентов с инфекционным эндокардитом

Исследование основано на обследовании 94 пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ). Антибиотикотерапия была изучена в виду её важности в борьбе с этим тяжелым инфекционным заболеванием. Пациенты были разделены на две группы: группа № 1 включала больных с положительным результатом гемокультуры, и группа № 2 с отрицательной гемокультурой. Отдельно мы проанализировали чувствительность обнаруженных микроорганизмов к различным группам антибактериальных препаратов. Мы изучили частоту использования и эффективность antimicrobial препаратов в том случае, когда этиология была известна, и тогда, когда посев крови был отрицательным.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, антибиотикотерапия, гемокультура, микроорганизмы.

### Introducere

Endocardita infecțioasă (EI) este o maladie infecțioasă gravă, în care grefele septice localizate pe endoteliul valvular sau pe alte structuri cardiace determină deteriorări structurale, funcționale locale și embolii sistemice [10]. Incidența EI variază de la o țară la altă, fiind de 3-10 episoade/100 000 persoane pe an. Mortalitatea cauzată de: EI comunitară constituie 16-20%, EI nosocomială – 24-50%, EI netratată constituie 100% din cazuri [6].

În istoria tratamentului endocarditei infecțioase deosebim două etape: era preantibiotică și era tratamentul antibacterian. Hippocrates în secolul V î.e.n. spunea: "Medicina este arta de adăuga și extragere." În Evul Mediu sângerarea era o metodă de elecție în tratamentul febrei de etiologie neidentificată. În sec.

al XIX-lea, Louis Pasteur a schimbat radical abordarea maladiilor infecțioase, susținând că aceste boli sunt provocate de ființe invizibile (microorganismele). În anul 1885, Wiliam Osler descrie pentru prima dată endocardita infecțioasă ca o entitate clinică, iar în anul 1929 Alexandru Fleming descoperă primul antibiotic – Penicilina, care se considera atunci "Panacea pentru toate bolile infecțioase" [7]. Pentru prima dată, în 1940, Martin Dawson a administrat cu succes tratamentul cu penicilină la un pacient cu EI [3]. Treptat apare, însă, și rezistența microorganismelor la penicilină și sunt descoperite alte antibiotice. Acestea sunt clo-ramfenicolul, descoperit în 1947; eritromicina - în 1952; vancomicina - în 1955; rifampicina - în 1961; gentamicina - în 1963 etc. [2]. Daptomicina, primul preparat antimicrobian, dintr-o nouă

clasă de lipopeptide ciclice, primește acordul European de utilizare în tratamentul antibacterian al EI, în anul 2006 [8]. Cu toate că s-a descoperit un număr mare de antibiotice noi, actualmente incidența și mortalitatea EI rămân crescute [6]. Din această cauză studiarea particularităților antibioticoterapiei la pacienții cu endocardită infecțioasă rămâne actuală și în prezent.

### Obiectivele studiului

Evaluarea administrării și eficacității tratamentului antibacterian la pacienții cu endocardită infecțioasă.

### Material și metode

În studiul de față au fost incluși 94 de pacienți cu diagnosticul definit de endocardită infecțioasă din secția nr. IV a Institutului de Cardiologie și din Spitalele Clinice Municipale nr. 1 și nr. 3. Diagnosticul a fost stabilit conform criteriilor de diagnostic, elaborate pentru endocardita infecțioasă după Duke Endocarditis Service (1994), care presupun existența a 2 criterii majore (hemocultură pozitivă și schimbările ecografice caracteristice), cât și a 6 criterii minore. Vârsta medie a pacienților, incluși în studiu, a constituit  $51,8 \pm 0,6$  ani. În lotul total de studiu bărbații au constituit 58 (61,7%) și femeile – 36 (38,3%) din cazurile examinate. Pacienții au fost examinați după o fișă specială care a inclus: datele personale, diagnosticul de trimitere, acuzele la internare, factorii declanșatori, debutul maladiei, datele obiective, cercetările paraclinice, complicațiile și tratamentul administrat.

### Rezultate și discuții

Luând în considerație scopul lucrării, am examinat detaliat pacienții cu endocardită infecțioasă definită microbiologic pozitivă și negativă și am studiat fișele de observație și foile de indicații ale bolnavilor, pentru a stabili particularitățile antibioticoterapiei la pacienții cu EI. Metoda bacteriologică ocupă un rol primordial în stabilirea diagnosticului etiologic al endocarditei infecțioase și în selectarea tratamentului la acești pacienți conform trigger-ului depistat.

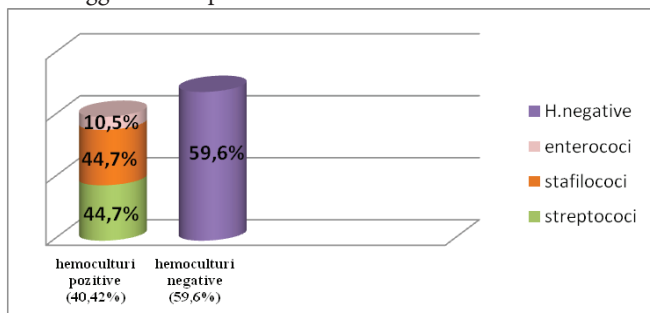


Fig. 1. Spectrul etiologic. Rezultatele hemoculturii, n = 94.

Hemocultura pozitivă a fost depistată doar în 40,4% cazuri, incidența cea mai înaltă în dezvoltarea EI le-a revenit streptococilor și stafilococilor, care au fost detectați la a câte 17 pacienți (câte 44,7% cazuri). Enterococii au fost detectați la 4 pacienți (10,5%). În 59,6% cazuri hemocultura a fost negativă (fig. 1). Conform datelor europene, culturile de sânge sunt negative numai în 2,5-31% din toate cazurile de EI, ceea ce favorizează tratamentul etiotrop al endocarditei [9].

Alegerea antibioticului se efectuează conform antibioticogramei. Tratamentul empiric se efectuează conform tabloului clinic și formei etiopatogenetice. În tratarea endocarditei sunt utilizate

preparate cu acțiune bactericidă, în dependență de spectrul acestora de acțiune asupra microorganismelor. Separat am analizat sensibilitatea germenilor detectați cu ajutorul hemoculturii la preparate antibacteriene din diferite grupuri și frecvența utilizării lor. În figura 2 este prezentată incidența răspunsului pozitiv al agenților patogeni la antibioticele din grupul Penicilinelor.

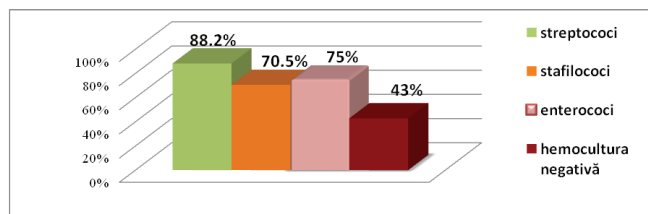


Fig. 2. Sensibilitatea agenților patogeni la preparatele din grupul Penicilinelor.

Cel mai frecvent, aceste antibiotice au fost administrate în cazul EI streptococică (88,2%), urmată de EI enterococică – în 75% cazuri, în EI stafilococică eficacitatea a fost mai joasă – 70,5%, iar în cazul EI cu hemoculturi negative, Penicilinele nu au fost preparate de primă linie și s-au administrat numai în 43% din cazuri.

Cefalosporinele reprezintă un alt grup de antibiotice beta-lactamice cu acțiune bactericidă [5]. Sensibilitatea microorganismelor la Cefalosporine este prezentată în figura 3.

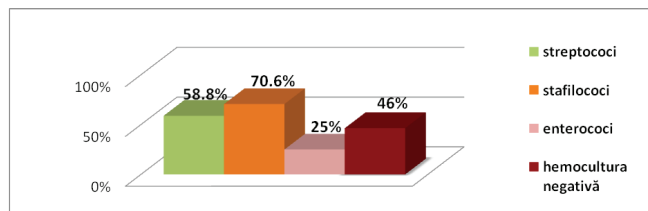


Fig. 3. Sensibilitatea agenților patogeni la preparatele din grupul Cefalosporinelor.

Menționăm că cefalosporinele s-au administrat mai frecvent în cazul EI stafilococice (71%) și EI streptococice (59%), dar în cazul endocarditei enterococice acestea nu au fost preparate de elecție, utilizându-se doar în 25% cazuri. Conform datelor din literatura de specialitate, aceste preparate au un spectru larg de acțiune, dar majoritatea absolută a cefalosporinelor sunt ineficace față de enterococi și stafilococi rezistenți la metilicilină [11].

În figura 4 am ilustrat răspunsul agenților patogeni la preparatele din grupul Aminoglicozidelor.

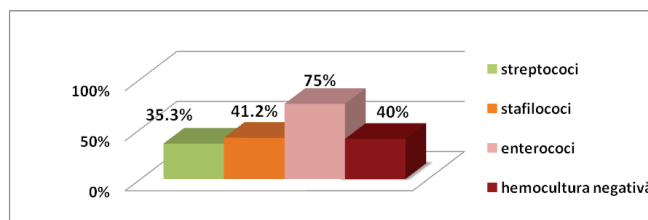


Fig. 4. Sensibilitatea agenților patogeni la preparatele din grupul Aminoglicozidelor.

Analizând rezultatele obținute, concludem că majoritatea pacienților în EI enterococică au administrat Aminoglicozide

(75%), în EI stafilococică – 42%, în endocardita cu hemoculturi negative – 40% cazuri.

În figura 5 prezentăm incidența administrării Vancomicinei la pacienții cu EI.

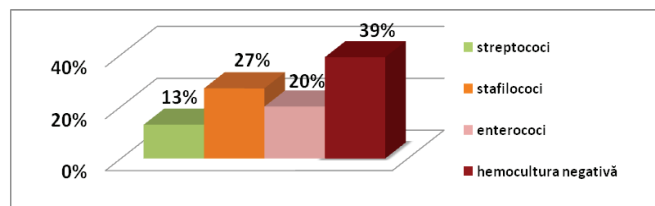


Fig. 5. Sensibilitatea agenților patogeni la preparatul Vancomicină.

Vancomicina a fost preparatul de elecție în EI cu hemoculturi negative în 39% și EI stafilococică rezistentă la meticilină – 27%, în EI enterococică rezistentă la Vancomicină a fost de 20%, iar în tratamentul pacienților cu EI streptococică - numai în 13% cazuri.

Dintre Fluorchinolone, în tratamentul EI a fost utilizată Ciprofloxacina, preponderent în EI stafilococică – 40%, în 24% cazuri în EI streptococică, și în 5% cazuri în endocardita cu hemoculturi negative. Alte preparate antibacteriene au fost administrate mai rar, în cazul ineficienței combinațiilor antibacteriene propuse inițial. Lincomicina a fost utilizată doar în 5,9% din cazurile de EI stafilococice și Metronidazolul numai în cazurile cu hemoculturi negative – 5,4%.

Populația bacteriană fiind „adăpostită” în profunzimea vegetațiilor endocardice (focar dificil sterilizabil) trebuie distrusă în totalitate prin concentrații serice foarte ridicate ale antibioticelor administrate. Dozele medii de antibiotice administrate pacienților cu EI din studiul nostru au fost analizate și comparate cu dozele acestor preparate, utilizate în tratamentul pneumoniei comunitare (datele ultimei au fost spicuite din literatura de specialitate contemporană). Rezultatele relevă că doza de Ampicilină, utilizată în EI este triplă, iar cea de Augmentin de 2,5 ori mai mare decât în pneumoniile extrasplactice. Doza medie de Cefazolină a depășit de 3 ori și Cefuroximul este administrat în doză de 2 ori mai mare, comparativ cu cea utilizată în tratarea pneumoniei. Din cefalosporinele de generația a III-a, în tratamentul EI au fost administrate mai frecvent Ceftriaxonă și Cefazidina, dozele medii depășind de 2,4 și, respectiv, 1,6 ori pe cele din cura de tratament, administrată în pneumonii. Doza medie de Gentamicină a fost de 1,7 ori mai mare decât cea administrată în pneumonia nosocomială.

Pacienții cuprinși în studiu au administrat pentru tratamentul EI combinații de 2, 3 și 4 antibiotice, în dependență de triggerul EI. Astfel, în EI cauzată de streptococi, în majoritatea cazurilor au fost administrate combinații din 2 antibiotice (89%), și în 4,4% cazuri a fost utilizat un singur antibiotic. În cazul EI stafilococice au fost prescrise 2 antibiotice în 60%, 3 în 19,1% cazuri, iar 20,2% din cazuri au necesitat 4 antibiotice. În EI enterococică a fost mai frecventă combinarea a 2 antibiotice (90%). În EI cu hemoculturi negative tratamentul efectiv în majoritatea cazurilor a fost cel cu 3 antibiotice în 62,5% cazuri și în 19% din cazuri - cu 4 antibiotice.

Pacienții examinați au administrat mai multe scheme de antibioticoterapie combinată (din cauza ineficienței inițiale), care

au fost înlocuite după 4 zile de nereușită. Menționăm că în EI streptococică majoritatea pacienților (47%) au răspuns la prima schemă de tratament și 29,4% - la a doua. EI stafilococică a fost mai rezistentă la tratament și a necesitat a doua schemă de tratament în 35,3% din cazuri, a treia schemă în 23,5% și a patra combinație în 17,6%. În EI enterococică, răspunsul la a doua schemă de tratament a fost în 50% cazuri. Cei mai rezistenți la tratament au fost pacienții din grupul EI cu hemoculturi negative, la care au fost schimbate trei scheme de tratament antibacterian în 30,4% și patru scheme în 25% cazuri.

Bolnavii cu endocardită infecțioasă necesită un tratament antibacterian prelungit (4-8 săptămâni, în dependență de trigger), media tratamentului în staționar al pacienților cu EI incluși în acest studiu a constituit 26 zile/pat până la alegerea schemei adecvate de tratament și a stabilizării stării generale, ca mai apoi să continue tratamentul în staționar, la locul de trai.

### Concluzii

1. Pacienții cu endocardită infecțioasă necesită inițierea tratamentului antibacterian adecvat precoce (întârzierea cu 2-8 săptămâni duce la creșterea mortalității de 2 ori).
2. Antibioticoterapia în EI este combinată (2-3 antibiotice) în doze maxime, care depășesc de 2-3 ori dozele acestora în pneumoniei comunitare, administrate intravenos, potrivit sensibilității la agenții patogeni și CIM, în caz de ineficiență, înlocuirea acestora după 3-4 zile de tratament.
3. EI streptococice au răspuns mai frecvent la antibioticele din grupul Penicilinelor și Cefalosporinelor, EI stafilococică a fost mai sensibilă la administrarea Cefalosporinelor și Aminoglicozidelor, în EI enterococică mai efective au fost preparatele din grupurile Penicilinelor și Aminoglicozidelor, iar în EI cu hemoculturi negative și EI stafilococice meticilinrezistente, antibioticul de elecție a fost Vancomicina.
4. Durata tratamentului antibacterian la pacienții cu EI streptococică și enterococică este de 4 săptămâni, iar în EI stafilococică sau cu bacterii gram negative: 6-8 săptămâni, până la atingerea efectului clinic și de laborator.

### Bibliografie

1. Angelescu M. Terapia cu antibiotice. București: Editura Medicală, 1998.
2. Bryskier Andre. Antimicrobial agents: antibacterial and antifungal. Ch.: ASM Press, 2005;7.
3. Butorov I, Cepoida P. Valvulopatiile nereumatismale. Chișinău, 2000;3-130.
4. Georgescu George IM, Arsenescu Cătălina. Tratamentul rațional al bolilor cardiovasculare majore. BIOS. 2001.
5. Ghicavii V, Bacinschi N, Gușuică G. Farmacologie. Ed. a II (revizuită și completată). Chișinău, 2010.
6. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *European Heart Journal*. 2009;30:2369-2413. doi:10.1093/eurheartj/ehp., 285.
7. Jacobs Francine Breakthrough. The True Story of Penicillin. Lincoln, 2004;15-117.
8. Kern WV. Daptomycin: first in a new class of antibiotics for complicated skin and soft-tissue infections”. *Int J Clin Pract*. 2006;60(3):370-8.
9. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart*. 2006;92:879-885. doi:10.1136/hrt.2005.067256
10. Ureche A. Tratamentul contemporan al endocarditei infecțioase. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. 2006;5(9):194-206.
11. Стрaчунский ЛС, Белоусова ЮБ. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. 2000;12-52.