

**Протезен клапен ендокардит  
терапевтичен подход и  
прогностична оценка**

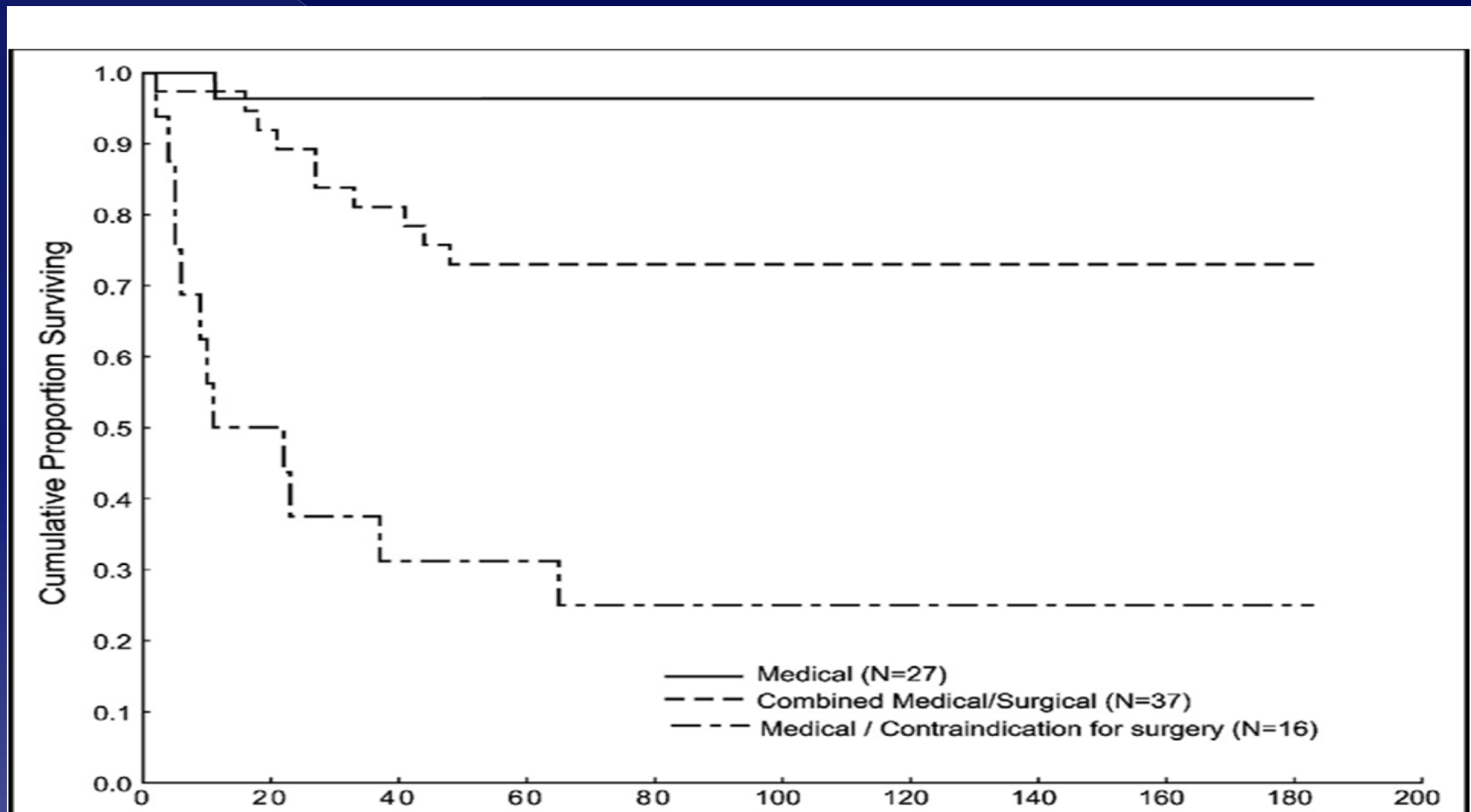
*Борислав Ацев  
УСБАЛССЗ “Света Екатерина”*

# Актуалност на проблема

- Протезният клапен ендокардит (ПКЕ) е най-тежкото усложнение на сърдечното клапно протезиране с висока смъртност - 20-70%
- Големи финансови разходи за пациентите и болниците, поради продължително медикаментозно лечение и повторни операции
- Забавяне на диагнозата, поради ранно изписване на пациентите след клапно протезиране и закъсняло начало на антибиотичното лечение
- Специалисти от различни специалности се занимават с проблема и често имат различни подходи към болния.
- Малко са научните институции, които публикуват проспективни резултати по темата с голям брой пациенти
- Въпреки напредъка в диагностиката и лечението /ТЕЕ, нови хирургични техники и др./все още има много нерешени въпроси и смъртността остава висока.

# Актуалност на проблема

## Management of prosthetic valve infective endocarditis



Hill, E, Am.J.Cardiology, 2008

Bruno Hoen: The most important unsolved questions requiring new research activities

# Терапевтичен подход

## ◎ Медикаментозно лечение

- a. без индикации за хирургично лечение
- b. контраиндикации за хирургично лечение

## ◎ Комбинирано медикаментозно-хирургично

International Collaboration on Endocarditis Study Group  
CID, 2004/2005  
JAMA, 2007

# От какво се определя терапевтичния ПОДХОД

- ◎ От времето за диагностициране на заболяването  
(European Heart Journal, 2011)
- ◎ От основни клинични, ехокардиографски и  
микробиологични показатели  
( International Collaboration on Endocarditis Study Group)
- ◎ От прогнозата на заболяването  
(Jama, Intern. Med. 2013)
- ◎ От интердисциплинарния подход и клиничния  
опит на лекуващия екип  
(American Journal of Cardiology, 2013)

## Цел на изследването

- ◎ Целта е да се изследва ролята на много ранната диагностика (болничен период) и започване на лечение на ПЖЕ върху метода, резултатите от лечението и изхода от болестта при пациенти с ПЖЕ на основата на прогностични фактори.

# Методология

## ◎ Клиничен контингент

В изследването са включени 85 пациенти с доказан протезен клапен ендокардит, според общоприетите Дюк критерии.

## ◎ Класификации според времето за поставяне на диагнозата

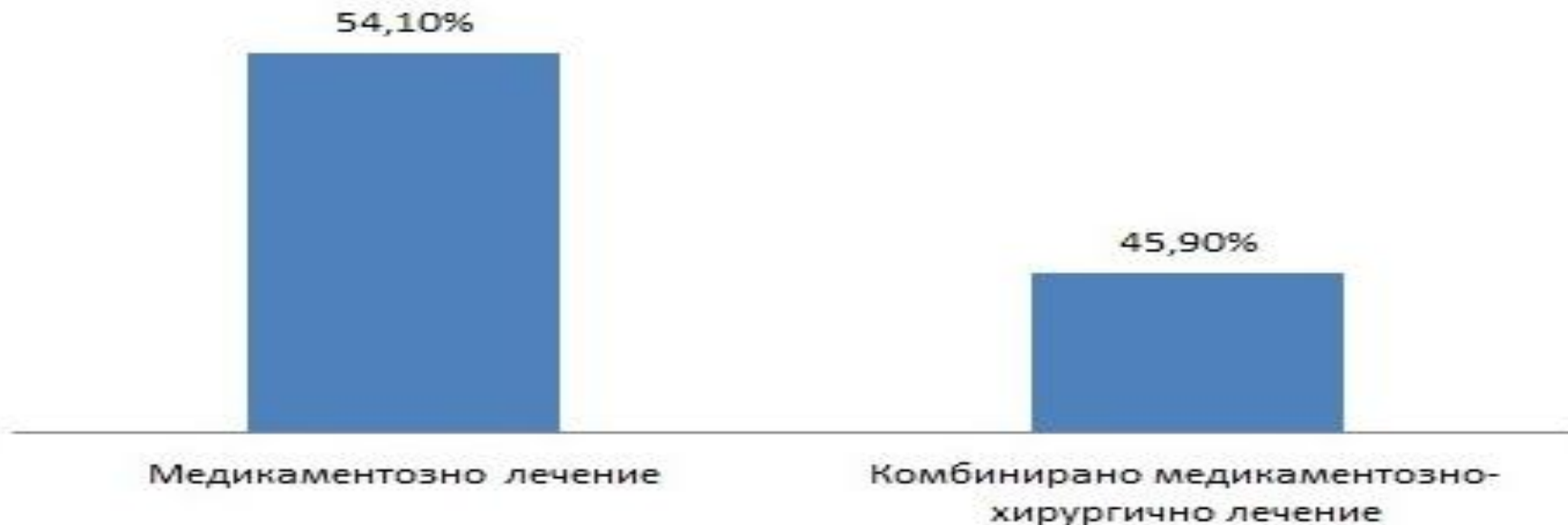
### 3-периодна класификация

1. *много ранна диагноза на ПКЕ – до 10 дни след протезирането на сърдечна клапа (обикновено това е болничен период за пациента); 37 (43,53%) болни*
2. *ранна диагноза на ПКЕ – от 11 до 90 дни след протезирането;-19 (22,35%) болни*
3. *късна диагноза на ПКЕ – над 90 дни след протезирането.- 29 (34,12%) болни*

# Методология

- **Диагностични методи**
- *Основни методи, използвани в изследването*
- **трансезофагеалната ехокардиография**
- **микробиологичното изследване на хемокултури.**

## Методи на лечение





# Методология

- ◎ Статистически анализ е проведен с помощта на софтуерен пакет IBM SPSS, версия 20.
  - Едномерни и двумерни емпирични разпределения
  - *t*-тест на Стюдънт.
  - Еднофакторен дисперсионен анализ и тест на Бонферони, представляващ множествена процедура за сравнение на средни величини.
  - $\chi^2$ -тест на Пирсън.
  - Логистични регресионни модели. Моделите са приложени за оценка на вероятността за:
    - преживяване на пациентите с ПКЕ;
    - избор на метод за лечение в зависимост от демографски, клинични, микробиологични, ехокардиографски и други фактори.

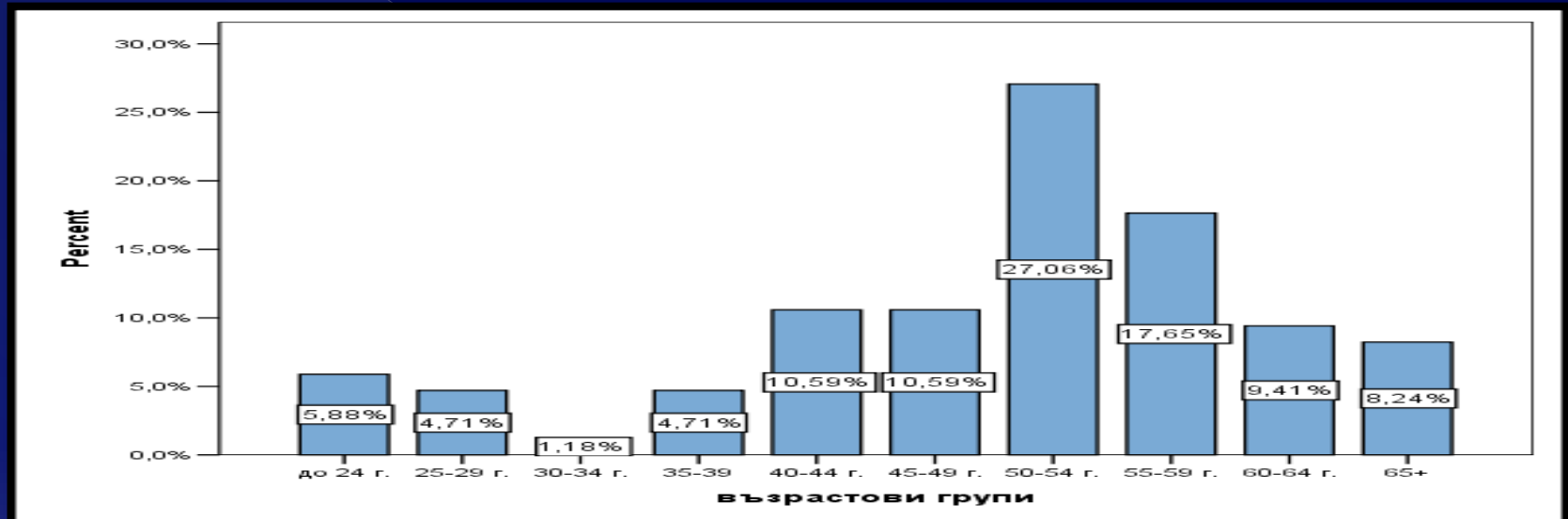
Преживяемостта на пациентите е разгледана в три аспекта, представени чрез съответен индикатор:

- (1) *преживяемост в болнични условия;*
- (2) *преживяемост над 1 год. в извън болнични условия;*
- (3) *преживяемост над 5 год. в извън болнични условия*

# Резултати:

## Профил на изследваните пациенти Възрастова структура и пол

- Средна възраст на изследваните пациенти - 49,6 год.



### 3-периодна класификация

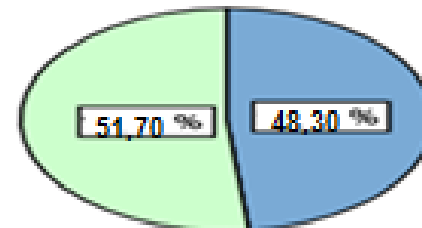
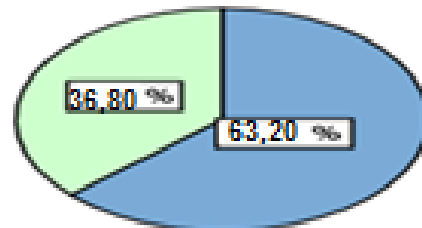
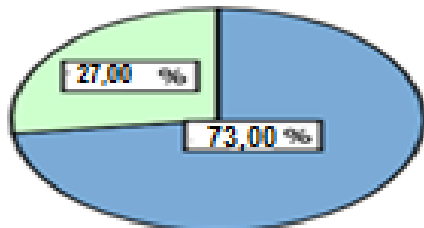
диагноза до 10-я ден

диагноза между 10-я и 90-я ден

диагноза след 90-я ден

пол

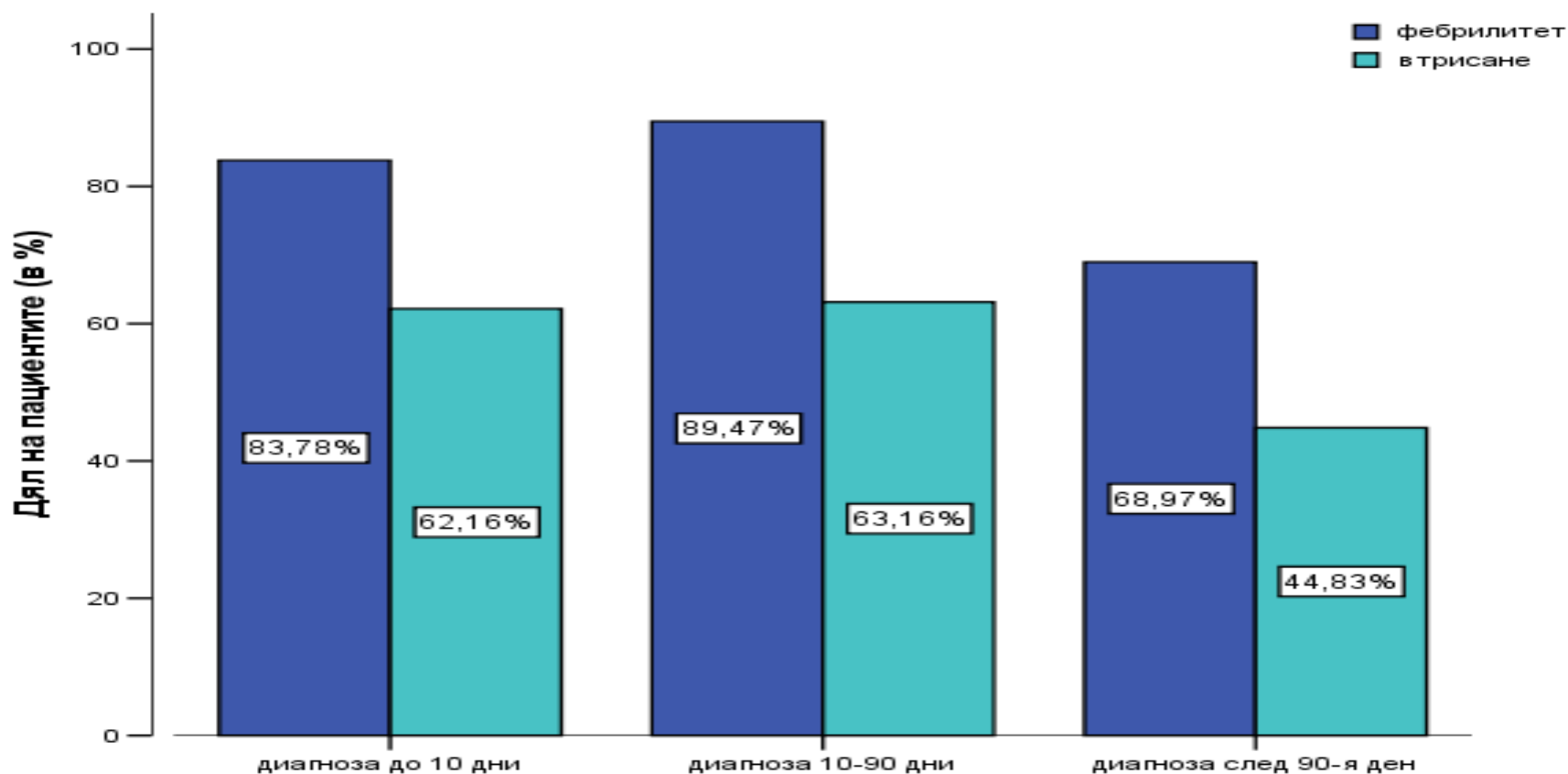
■ мъж  
■ жена



Общо изследвани:  
-Мъже -53 (62,4%)  
-Жени-32 (37,60%)

# Резултати: Клинико-лабораторна характеристика на изследваните пациенти

Разпределение на пациентите с ПКЕ според времето за диагностициране на болестта и наличието на фебрилитет и втрисане



# Резултати: Разпределение на пациентите с ПКЕ според времето за диагностициране на болестта и наличието на анемия

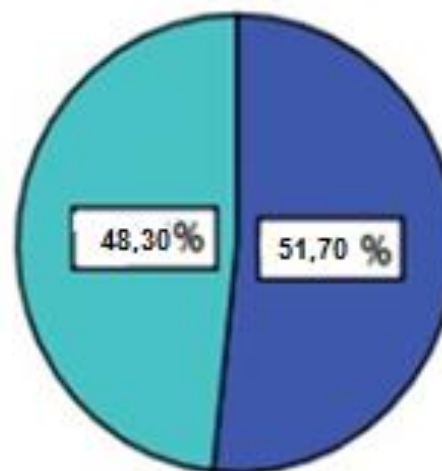
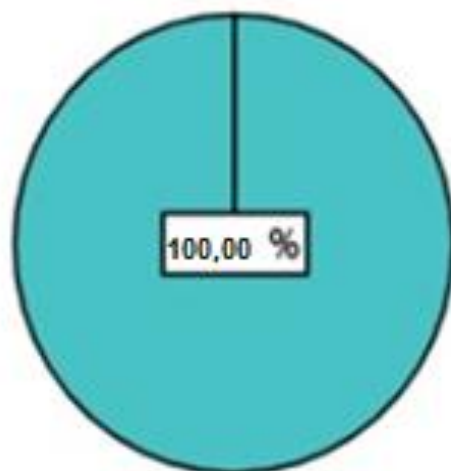
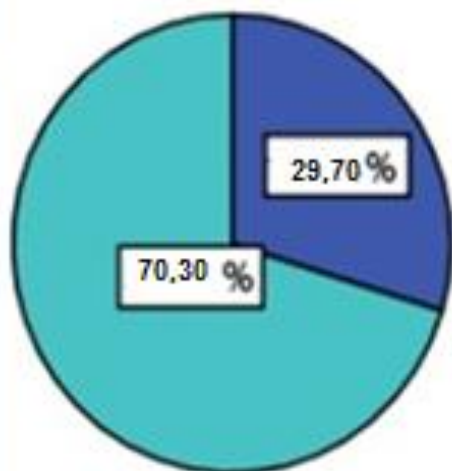
## 3-периодна класификация

диагноза до 10-я ден

диагноза между 10-я и 90-я ден

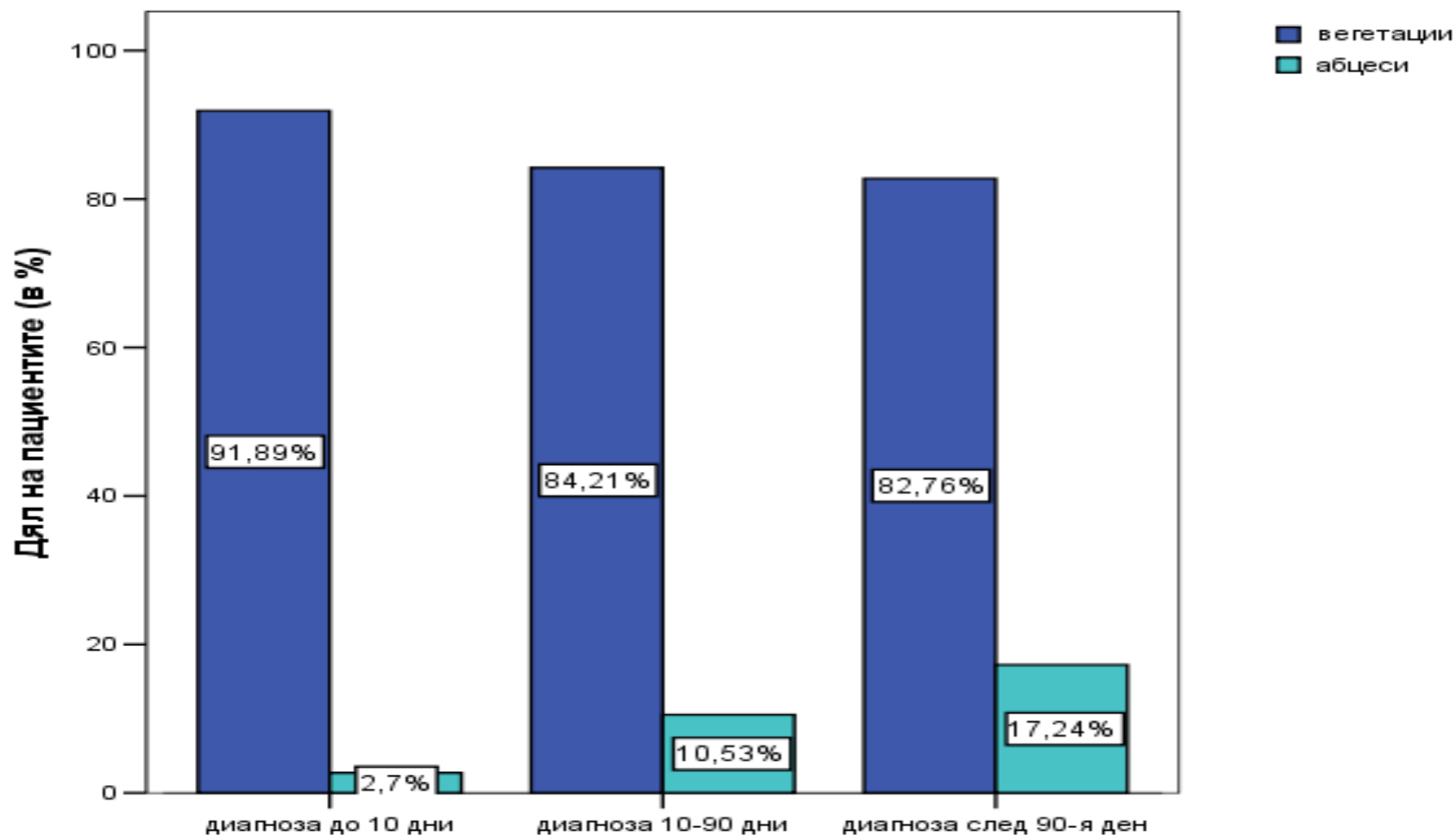
диагноза след 90-я ден

анемия  
■ не  
■ да

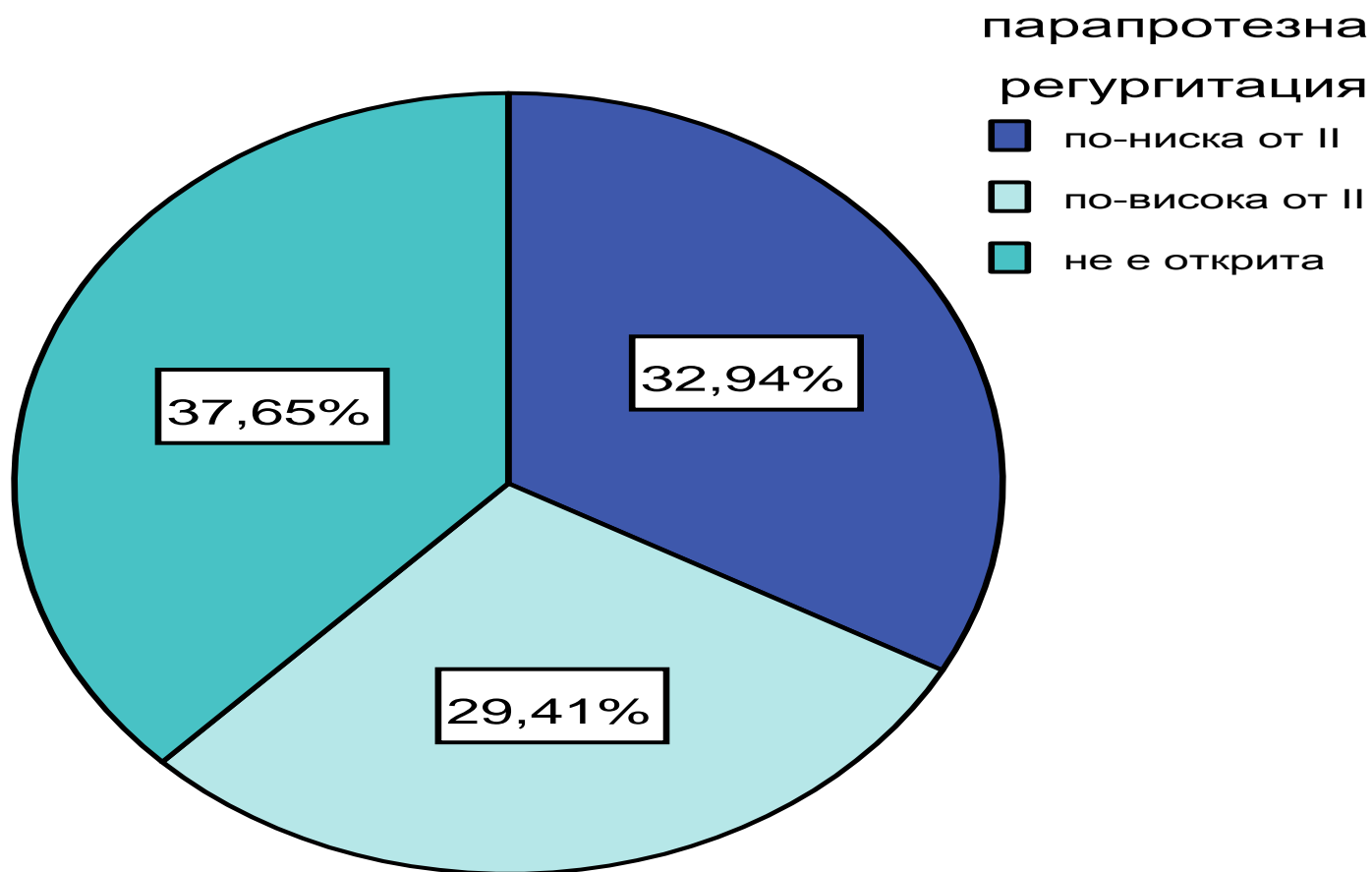


Средна стойност на хемоглобина –  $109,2 \pm 16,23$

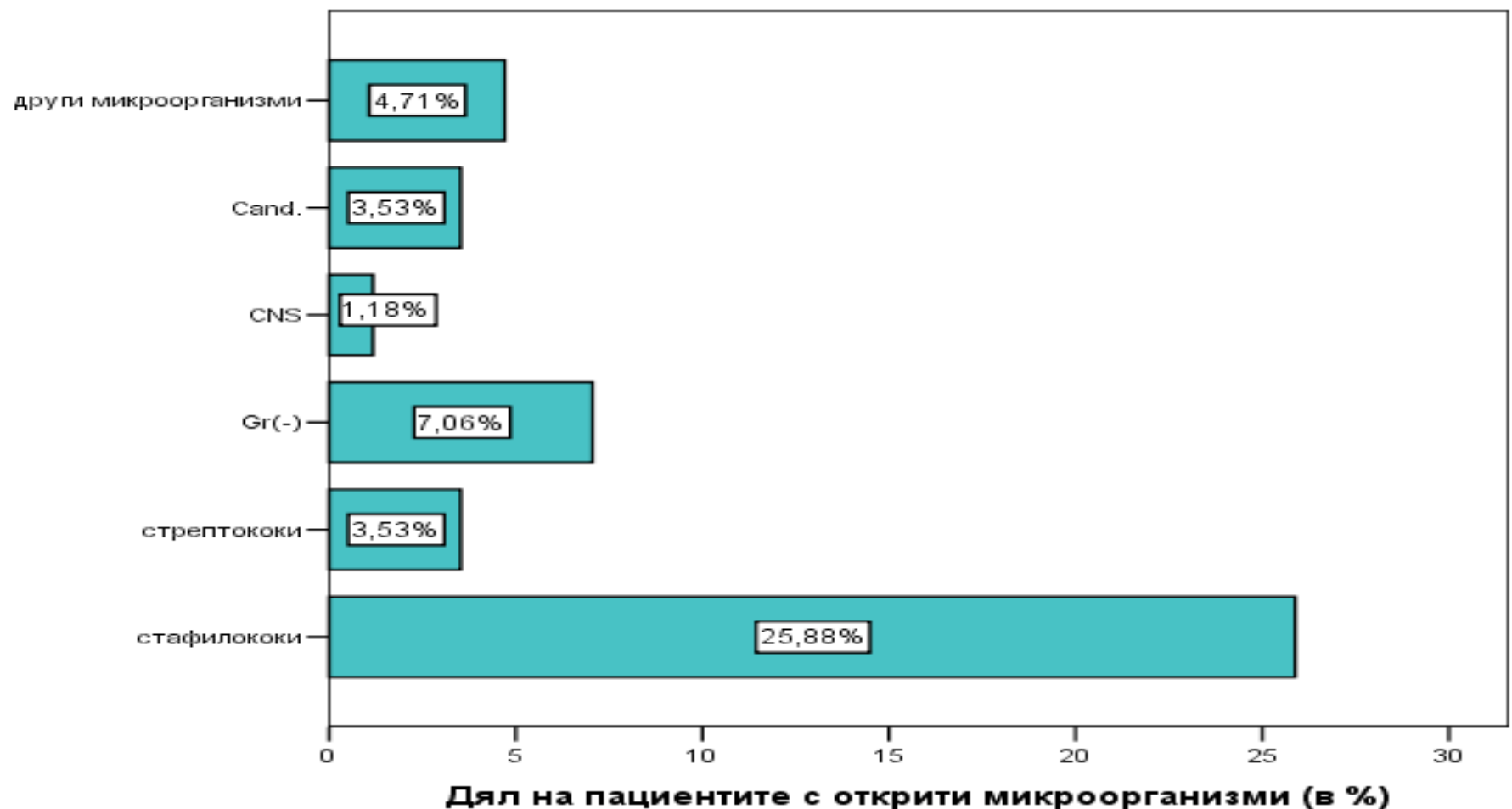
# Резултати: Разпределение на пациентите с ШКЕ според времето за диагностициране на болестта и наличието на вегетации и абцеси



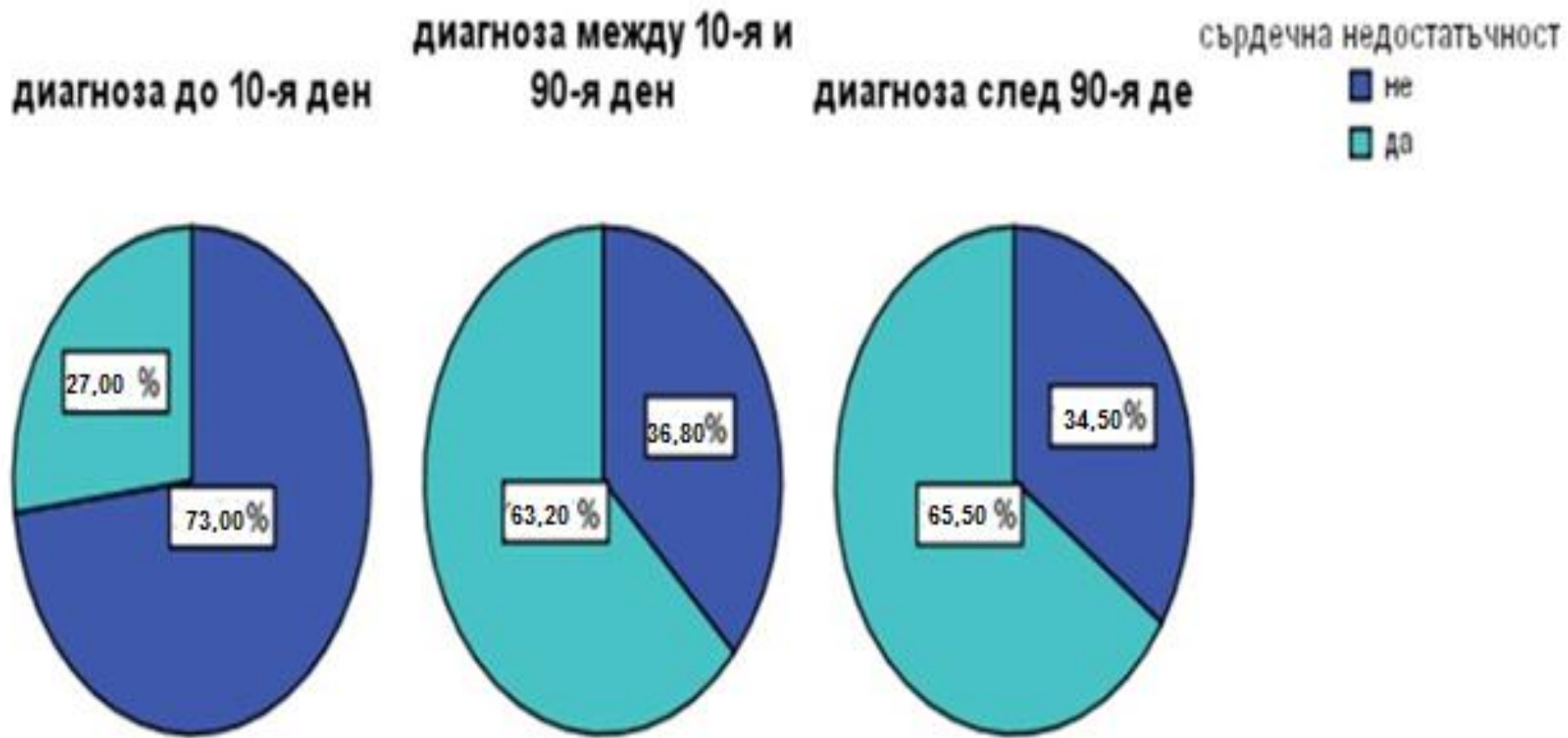
# Резултати: Разпределение на пациентите с ПЖЕ според наличие и степен на парапротезна регургитация



# Резултати: Разпределение на пациентите с ПКЕ според вида на откритите микроорганизми при положителни хемокултури

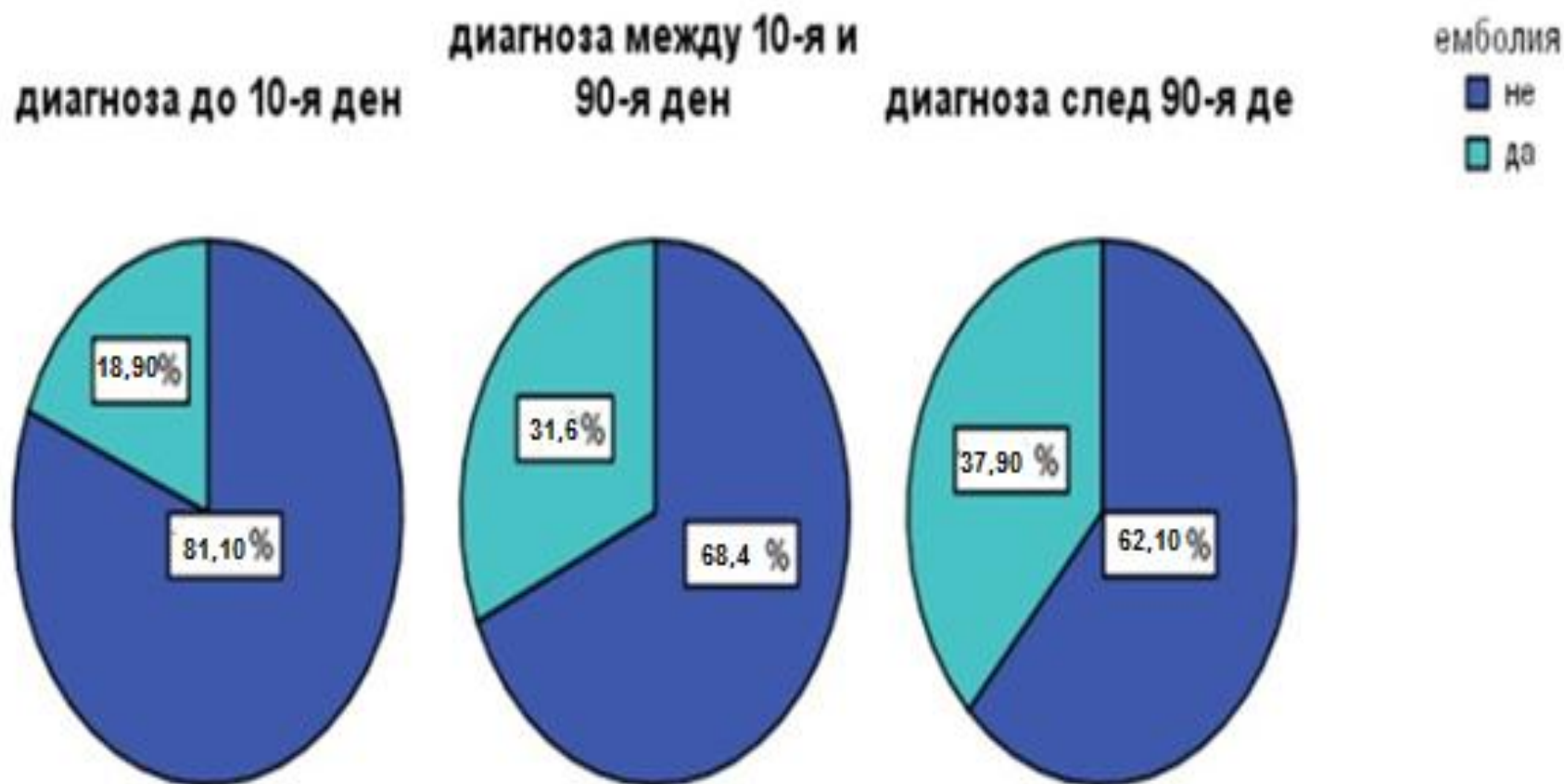


# Резултати: Разпределение на пациентите с ПЖЕ според наличие на сърдечна недостатъчност и времето за диагностициране на болестта





# Резултати: Разпределение на пациентите с ПКЕ според наличие на емболия и времето за диагностициране на болестта



# Резултати: Роля на ранната диагностика на ПЖЕ (до 10 дни след операцията) за крайния изход от лечение на заболяването

Разпределение на пациентите според времето за диагностициране и настъпване на смъртен изход

Време за диагностициране		Смъртен изход		Общ брой случаи
		Да	не	
До 10 дни след операцията	Брой случаи	2	35	37
	Дял в групата (в %)	5.4%	94.6%	
От 10 до 90 дни след операцията	Брой случаи	5	14	19
	Дял в групата (в %)	26.3%	73.7%	
Повече от 90 дни след операцията	Брой случаи	9	20	29
	Дял в групата (в %)	31.0%	69.0%	
Общо	Брой случаи	<b>16</b>	<b>69</b>	85
	Дял (в %)	<b>18.8%</b>	<b>81.2%</b>	100.0%

# Резултати: Роля на ранната диагностика на ПКЕ (до 10 дни след операцията) за крайния изход от лечение на заболяването

Разпределение на пациентите според времето за диагностициране и преживяемост над 1 година

Време за диагностициране		Преживели над 1 год. след операцията		Общ брой случаи
		да	не	
До 10 дни след операцията	Брой случаи	34	3	37
	Дял в групата (в %)	91.9%	8.1%	100.0%
От 10 до 90 дни след операцията	Брой случаи	12	7	19
	Дял в групата (в %)	63.2%	36.8%	100.0%
Повече от 90 дни след операцията	Брой случаи	20	9	29
	Дял в групата (в %)	69.0%	31.0%	100.0%
Общо	Брой случаи	<b>66</b>	<b>19</b>	<b>85</b>
	Дял (в %)	<b>77.6%</b>	<b>22.4%</b>	

# Резултати: Роля на ранната диагностика на ПКЕ (до 10 дни след операцията) за крайния изход от лечение на заболяването

Разпределение на пациентите според времето за диагностициране и преживяемост над 5 година след операцията

Време за диагностициране		Преживели над 5 год. след операцията		Общ брой случаи
		да	не	
До 10 дни след операцията	Брой случаи	22	5	27
	Дял в групата (в %)	81.5%	18.5%	100.0%
От 10 до 90 дни след операцията	Брой случаи	4	5	9
	Дял в групата (в %)	44.4%	55.6%	100.0%
Повече от 90 дни след операцията	Брой случаи	8	12	20
	Дял в групата (в %)	40.0%	60.0%	100.0%
Общо	Брой случаи	<b>34</b>	<b>22</b>	56
	Дял (в %)	<b>60.7%</b>	<b>39.3%</b>	

## Резултати от $\chi^2$ -анализа за изследване на връзката между времето за диагностициране и крайния изход от лечението

Краен изход от лечението	Pearson $\chi^2$ -тест	Asymp. Sig. of $\chi^2$ -тест (2-sided)	Коефициент на корелация на Крамер – V	Approx. Sig. of V
Преживяемост в болнични условия	7,888	0,019	0,305	0,019
Преживяемост над 1 год. след операцията	7,888	0,019	0,305	0,019
Преживяемост над 5 год. след операцията	9,479	0,009	0,411	0,009

- Съществува статистически значима зависимост между времето за диагностициране и крайния изход от лечението на ПКЕ при 5% риск за грешка
- Най-силна зависимост е установена между времето за диагностициране на заболяването и степента на преживяемост след петата година от направената операция

# Резултати: Логистични модели на вероятността за преживяване в зависимост от времето за диагностициране

## В болнична обстановка

- Шансът на един пациент с ПКЕ да преживее намалява 0,16 пъти или с 84%, когато диагнозата е поставена в периода 10-90 дена след операцията вместо до 10-я ден. Когато диагнозата е поставена след 90-я ден вместо до 10-я ден след операцията шансът за преживяване намалява още повече – с 87,3%.
- Обратно, шансът за преживяване на един пациент в болнични условия се увеличава със 7,2 пъти, когато диагнозата е поставена до 10-я ден след операцията вместо по-късно.

## Над 1 година след операцията

- При диагностициране на заболяването в периода 10-90 дни вместо до 10-я ден след операцията, шансът пациента да преживее над 1 година намалява 0,15 пъти или 85%. При забавяне на диагнозата след 90-я ден от операцията, шансът за преживяване на пациента намалява с почти 81% в сравнение с този при ранна диагностика.
- Моделът също така показва, че при много ранна диагностика на ПКЕ шансът за преживяване над 1 година след операцията нараства 5,7 пъти в сравнение с този при късна диагностика.

# Резултати: Логистични модели на вероятността от преживяване в зависимост от времето за диагностициране

## Над 5 години след операцията

- При ранна диагностика на ПКЕ до 10 дни след операцията, шансът на пациентите да преживеят повече от 5 години нараства 6,2 пъти в сравнение с този при по-късно диагностициране

При диагностициране на ПКЕ в периода 10-90 дни след операцията вместо ранна диагностика до 10-я ден, шансът на пациентите да преживеят над 5 години след операцията намалява 0,18 пъти или с 82%. При увеличаване на времето за диагностициране след операцията над 90 дни, шансът за преживяване намалява с 85% в сравнение с този при ранната диагностика.

# Резултати: Анализ на необходимостта от въвеждане на нова класификация на времето за диагностициране на ПКЕ за определяне метода на лечение и крайния изход от заболяването

Разпределение на пациентите според времето за диагностициране и повторна операция

Време за диагностициране		Повторна операция		Общ брой случаи
		да	не	
До 10 дни след операцията	Брой случаи	9	28	37
	Дял в групата (в %)	24,3%	75,7%	
От 10 до 90 дни след операцията	Брой случаи	9	10	19
	Дял в групата (в %)	47,4%	52,6%	
Повече от 90 дни след операцията	Брой случаи	21	8	29
	Дял в групата (в %)	72,4%	27,6%	
Общо	Брой случаи	39	46	85
	Дял (в %)	45,9%	54,1%	



# Резултати

Необходимост от въвеждане на нова класификация на времето за диагностициране на ПКЕ за определяне метода на лечение и крайния изход от заболяването

- Медикаментозното лечение на ПКЕ е по-често прилагания метод на лечение при ранна диагностика на заболяването до 10-я ден след поставянето на протезна клапа на сърцето, докато при късна диагностика значително по-често се налага повторна операция.
- За метода и резултатите от лечението на ПКЕ е важно да се направи ранна диагностика до 10-я ден след клапното протезиране.
- Времето за диагностициране по-късно от 10-я ден след операцията има приблизително еднакъв ефект както върху метода на лечение, така и върху резултатите от лечението, независимо колко късно ще бъде установена диагнозата, т.е. времето за диагностициране след 10-я ден не оказва съществен ефект върху метода и резултатите от лечението на ПКЕ

# Резултати: Ефект на ранната диагностика на ПКЕ върху продължителността и резултатите от медикаментозното лечение

Преживяемост на пациентите с ПКЕ, лекувани само медикаментозно, според времето на диагностициране

Краен изход от лечението	Дял на преживелите (в %) при диагноза:		
	до 10-я ден след операцията	10-90 дни след операцията	след 90-я ден след операцията
Преживяемост в болнични условия	71,1%	21,1%	7,8%
Преживяемост над 1 год. след операцията	73,0%	18,9%	8,1%
Преживяемост над 5 год. след операцията	78,3%	17,4%	4,3%

Краен изход от лечението	Дял на преживелите (в %) при:		Student t-тест	Asymp. Sig. of t-тест
	Диагноза до 10-я ден	Диагноза след 10-я ден		
Преживяемост в болнични условия	96%	61%	2,859	0,010
Преживяемост над 1 год. след операцията	96%	56%	3,252	0,004
Преживяемост над 5 год. след операцията	82%	42%	2,351	0,030

# Резултати

## Ефект на ранната диагностика на ПКЕ върху продължителността и резултатите от медикаментозното лечение

- ⦿ Ранната диагностика на ПКЕ води до многократно увеличаване на шанса за преживяване на пациентите, лекувани медикаментозно. Това е особено изразено по отношение на шанса за преживяване над 1 год. след операцията.

## Ефект от оперативно лечение на ПКЕ според времето за установяване на диагнозата

- ⦿ Няма достатъчно статистически доказателства за по-благоприятен ефект на хирургичното лечение в сравнение с медикаментозното както при пациентите с ранна диагностика на ПКЕ до 10-я ден след операцията, така и при по-късна диагностика.
- ⦿ Изключение се наблюдава само при пациентите, чиято диагноза е установена в периода 10-90 дни след операцията, където с 5% риск за грешка може да се твърди, че преживяемостта в болнични условия и над 1 год. след операцията е по-голяма при пациенти с хирургическо лечение.
- ⦿ Когато обобщаваме тези резултати трябва да си даваме сметка, че върху изхода от заболяването ПКЕ наред с метода на лечение оказват влияние и редица други важни фактори.

# Резултати

Основни прогностични фактори за появата и развитието на ПКЕ и показатели, които определят метода на лечение

- ⊙ **Анемията** и **сърдечната недостатъчност** имат водещо значение по отношение времето за диагностициране на ПКЕ, и в този смисъл може да се приеме, че имат прогностична роля за появата и развитието на заболяването.
- ⊙ Като критерии за избор на оперативно лечение при ПКЕ могат да бъдат прилагани **сърдечна недостатъчност**, **фебрилитет**, **абсцес** и **протезна дисфункция**.
- ⊙ Наличието на парепротезна регургитация е по-скоро късен фактор в диагностиката на ПКЕ. Това прави този показател неефективен индикатор за поява и развитие на заболяването.

# Резултати

Основни клинични, ехокардиографски, микробиологични и други показатели за крайния изход от лечението на ПКЕ според метода на лечение и времето за диагностициране

- При наличие на **фебрилитет**, **анемия** или **втрисане** ранната диагностика на ПКЕ води до по-голяма степен на преживяемост на пациентите;
- При наличие на **емболия** повторната операция за лечение на ПКЕ е от решаващо значение за благоприятния изход;
- При наличие на **вегетация**, **тромбоза** или **парапротезна регургитация** на пациентите с ПКЕ ранната диагностика е предпоставка за значително по-голяма преживяемост;
- При наличие на **тромбоза** съществува статистически значима разлика в дела на преживелите в полза на пациентите с повторна операция;
- При наличие на **стафилококова инфекция** ранната диагностика води до благоприятен изход от лечението, докато при по-късно диагностициране има опасност от летален изход;
- При наличие на мозъчен инсулт или персистиращ фебрилитет благоприятните изходи са в полза на повторната операция като метод за лечение

# Резултати

## Оценка на вероятността за преживяване на пациенти с ПКЕ въз основа на множествени логистични регресионни модели

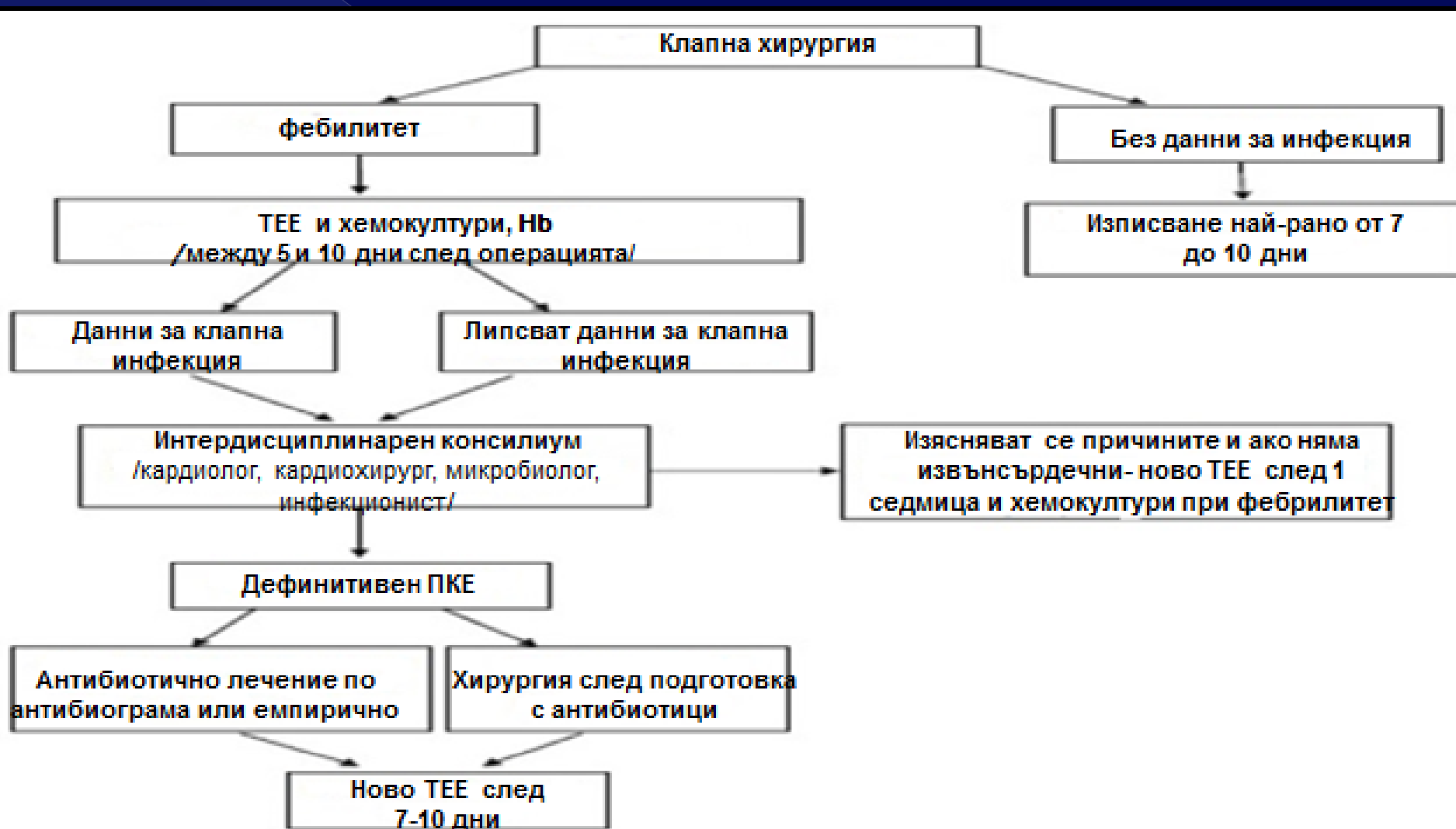
	Болнични условия	над 1 година	над 5 години
Сърдечна недостатъчност	<b>78, 02 %</b>	<b>73, 96 %</b>	<b>15, 25 %</b>
Мозъчен инсулт	<b>80, 99%</b>	<b>77, 01 %</b>	<b>0, 69 %</b>
СН + МИ	<b>36, 71 %</b>	<b>20, 63%</b>	<b>-</b>

- ❖ Очакваната вероятност за преживяване над 5 год. след операцията на пациент с ранна диагностика е 83,19%.

# Изводи

1. Времето за диагностициране и започване на лечението при ПКЕ е от решаващо значение за крайния изход на заболяването. Най-ниска е смъртността и най-висока е преживяемостта след 1 и 5 години при диагностицираните в първите 10 дни от клапното протезиране. Времето за диагностициране след 10-я ден няма съществено влияние върху изхода от заболяването .
2. Времето за диагностициране и започване на лечението при ПКЕ е от първостепенно значение за определяне на терапевтичната стратегия. Колкото по-рано бъде поставена диагнозата и започнато антибиотичното лечение толкова е по-малка вероятността пациентите с ПКЕ да бъдат оперирани.
3. Медикаментозното лечение е по-успешен терапевтичен метод при ранна диагностика на ПКЕ до 10-я ден след операцията в сравнение с по-късната диагностика.
4. Оперативното лечение на ПКЕ има по-добър ефект върху крайния изход от заболяването при по-късна диагностика – след 10-я ден от операцията.
5. Клиничните фактори, които определят ранната диагностика и вида на лечението при ПКЕ са фебрилитет, анемия, сърдечна недостатъчност, абсцеси, парапротезна регургитация и тромбоза на протезата.
6. Резултатите доказаха необходимостта и ефекта от въвеждане на нова класификация на времето за диагностициране на ПКЕ за определяне метода на лечение и крайния изход от заболяването.

# Алгоритъм за клинично и терапевтично поведение при пациенти с ПКЕ





*Благодаря за вниманието!*