



РЕКОМЕНДАЦИИ

ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ

**по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита
(новая версия 2009)**

**Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective
endocarditis (new version 2009)**

The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective
Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)
and by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer

European Heart Journal (2009) 30, 2369 – 2413
doi:10.1093/euroheartj/ehp285

Европейским обществом кардиологов (the European Society of Cardiology) в лице Директора по развитию бизнеса ЕОК г-на Alec Vahanian авторскому коллективу предоставлены права на перевод, издание и распространение Рекомендаций ESC (ЕОК) по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита

Рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита 2009 г.

Составлены в сотрудничестве с Обществом клинической микробиологии, Инфекционных болезней и Международным Обществом Химиотерапии при инфекциях и онкологических заболеваниях

Под редакцией:

Член-корр. РАН, действительного члена РАМН, д.м.н., профессора Ю. Н. Беленкова

Заслуженного деятеля науки КР, д.м.н., профессора Т.А. Батыралиева, FACC, FSCAI, FESC, MEAPCI

Перевод с английского:

д.м.н. А.Ж. Арыстанова

к.м.н. Д.В. Фетцер

Консультанты:

Д.м.н., проф. З.А.Ниязова-Карбен MD, PhD, FSCAI, FESC, FACC

Д.м.н., проф. Д.В. Преображенский MD, PhD, FACC

Данное практическое руководство представляет собой методические рекомендации, разработанные одной из наиболее авторитетных международных кардиологических организаций в мире - Европейским обществом кардиологов. Настоящие рекомендации по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита представляют собой пересмотр рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита, выпущенных ЕОК в 2004 г. Основанием для пересмотра послужили новые данные завершившихся многоцентровых рандомизированных исследований, опубликованные в последние годы новые противоречивые национальные, международные руководства и ультрасовременные протоколы по тактике ведения инфекционного эндокардита. Основная цель нынешней Рабочей группы заключалась в предоставлении четких и простых рекомендаций, оказание помощи работникам здравоохранения в принятии клинических решений. Книга предназначена для терапевтов, кардиологов, интервенционных кардиологов, кардиохирургов и инфекционистов.

Все пожелания и замечания можно присылать по адресу: talantbekb@yahoo.com и arystanova_aigul@mail.ru

* Европейское общество кардиологов не несет ответственности за качество перевода

© 2009 by the European Society of Cardiology, Inc.

© 2009 Перевод, Коллектив авторов.

© 2009 Редакция русского текста, Коллектив авторов.

Типография: Анкара, Турция, 2009

Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита 2009 г.

Составлены в сотрудничестве с Обществом клинической микробиологии, Инфекционных болезней и Международным Обществом Химиотерапии при инфекциях и онкологических заболеваниях

Разработка Информационно-методического комитета по Практическим рекомендациям Европейского общества кардиологов

Авторы/Рабочая группа 2009: Gilbert Habib (Chairperson) (France), Bruno Hoen (France), Pilar Tornos (Spain), Franck Thuny (France), Bernard Prendergast (UK), Isidre Vilacosta (Spain), Philippe Moreillon (Switzerland), Manuel de Jesus Antunes (Portugal), Ulf Thilen (Sweden), John Lekakis (Greece), Maria Lengyel (Hungary), Ludwig Müller (Austria), Christoph K. Naber (Germany), Petros Nihoyannopoulos (UK), Anton Moritz (Germany), Jose Luis Zamorano (Spain)

Информационно-методический комитет по разработке практических руководств ЕОК 2008 - 2010: Alec Vahanian; (Chairperson) (France); Angelo Auricchio (Switzerland); Jeroen J. Bax (The Netherlands); Claudio Ceconi (Italy); Veronica Dean (France); Gerasimos Filippatos (Greece); Christian Funck-Brentano (France); Richard Hobbs (UK); Peter Kearney (Ireland); Theresa McDonagh (UK); Keith McGregor (France); Bogdan A. Popescu (Romania); Zeljko Reiner (Croatia); Udo Sechtem (Germany); Per Anton Sirnes (Norway); Michal Tendera (Poland); Panos Vardas (Greece); Petr Widimsky (Czech Republic)

Рецензенты документа: Alec Vahanian (CPG Review Coordinator) (France), Rio Aguilar (Spain), Maria Grazia Bongiorno (Italy), Michael Borger (Germany), Eric Butchart (UK), Nicolas Danchin (France), Francois Delahaye (France), Raimund Erbel (Germany), Damian Franzen (Germany), Kate Gould (UK), Roger Hall (UK), Christian Hassager (Denmark), Keld Kjeldsen (Denmark), Richard McManus (UK), Jose´ M. Miro´ (Spain), Ales Mokracek (Czech Republic), Raphael Rosenhek (Austria), Jose´ A. San Roma´n Calvar (Spain), Petar Seferovic (Serbia), Christine Selton-Suty (France), Miguel Sousa Uva (Portugal), Rita Trincherо (Italy), Guy van Camp (Belgium)

Формы незаинтересованности авторов и рецензентов доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines

Настоящая редакция рекомендаций опубликована:

в *European Heart Journal* (2009) 30, 2369 – 2413

ОГЛАВЛЕНИЕ		стр.
	Сокращения и обозначения	7
А.	Введение	8
Б.	Актуальность/масштаб проблемы	9
В.	Эпидемиология	10
	Изменения в эпидемиологии	10
	Частота заболеваемости инфекционным эндокардитом	11
	Типы инфекционного эндокардита	11
	Микробиология	11
Г.	Патофизиология	13
	Эндотелий клапана	13
	Преходящая бактериемия	14
	Патогенные микроорганизмы и «защита хозяина»	14
Д.	Превентивные меры	14
	Доказательства оправданного применения антибиотиков для профилактики инфекционного эндокардита в предыдущих рекомендациях ESC	14
	Причины, обусловившие пересмотр прежних рекомендаций ESC	15
	Принципы новых рекомендаций ESC	16
	Ограничения и последствия новых рекомендаций ESC	20
Е.	Диагностика	20
	Клинические признаки	20
	Эхокардиография	22
	Микробиологическая диагностика	25
	Диагностические критерии и их ограничения	27
Ж.	Прогностические оценки при поступлении	29
З.	Антибактериальная терапия: принципы и методы	30
	Общие принципы	30
	Пенициллин-чувствительные пероральные стрептококки и стрептококки группы D	30
	Пенициллин-устойчивые пероральные стрептококки и стрептококки группы D	31
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , β - гемолитический стрептококк (группы А, В, С и G)	33
	Питательный вариант стрептококков	33
	<i>Staphylococcus aureus</i> и коагулазо – негативные стафилококки	33
	Метициллин- и ванкомицин – резистентные стафилококки	35
	<i>Enterococcus spp.</i>	36
	Грам-отрицательные бактерии	37
	Культуро – негативный инфекционный эндокардит	38
	Грибы	39
	Эмпирическая терапия	39

	Амбулаторная парентеральная антибактериальная терапия инфекционного эндокардита	41
И.	Осложнения и показания к оперативному лечению при инфекционном эндокардите левостороннего нативного клапана	41
Часть 1.	Показания и оптимальные сроки проведения операции	41
	Сердечная недостаточность	43
	Неконтролируемые инфекции	44
	Профилактика системной эмболии	46
Часть 2.	Принципы, методы и ближайшие результаты оперативного лечения	47
	Ведение до и после операции	47
	Хирургический подход и методы	48
	Операционная летальность, заболеваемость и послеоперационные осложнения	49
К.	Другие осложнения инфекционного эндокардита	49
Часть 1.	Неврологические осложнения, антитромботическая терапия	49
Часть 2.	Другие осложнения (инфекционные аневризмы, острая почечная недостаточность, ревматические осложнения, абсцесс селезенки, миокардит, перикардит)	52
Л.	Результаты после выписки и отдаленный прогноз	54
	Рецидивы: рецидивы и реинфекции	54
	Сердечная недостаточность и необходимость в клапанной операции	54
	Отдаленная смертность	55
	Наблюдение в динамике	55
М.	Конкретные ситуации	55
Часть 1.	Эндокардит протезированного клапана	55
Часть 2.	Инфекционный эндокардит на кардиостимуляторы и имплантируемые дефибрилляторы	58
Часть 3.	Правосторонний инфекционный эндокардит	61
Часть 4.	Инфекционный эндокардит при врожденных пороках сердца	64
Часть 5.	Инфекционный эндокардит у пожилых	65
Часть 6.	Инфекционный эндокардит во время беременности	66
Н.	Литература	67

Сокращения и обозначения

АПАТ -	амбулаторная парентеральная антибактериальная терапия
ВВП -	внутривенное введение препаратов
ВПЗС -	ванкомицин – промежуточные золотистые стафилококки
ВПС -	врожденные пороки сердца
ВУ -	внутрисердечное устройство
ЕОК/ESC -	Европейское общество кардиологов
ИА -	инфекционная аневризма
ИКД -	имплантруемый кардиовертер-дефибриллятор
ИФА -	иммуноферментный анализ
ИЭ -	инфекционный эндокардит
ИЭНК -	инфекционный эндокардит нативного клапана
ИЭПК -	инфекционный эндокардит протезированного клапана
ИЭВУ -	ИЭ, связанный с ВУ
КБС -	коронарная болезнь сердца
КТ -	компьютерная томография
КНИЭ -	культуро-негативный инфекционный эндокардит
КНС -	коагулазо-негативный стафилококк
КПР -	Комитет ESC по разработке практических руководств
ЛИУ -	локальная инфекция внутрисердечного устройства
МБК -	минимальная бактерицидная концентрация
МИК -	минимальная ингибирующая концентрация
МОСЭ -	международное общество специалистов по эндокардиту
МРЗС -	метициллин-резистентные золотистые стафилококки
МРТ -	магнитно-резонансная томография
МЧЗС -	метициллин-чувствительные стафилококки
НБТЭ -	небактериальный тромботический эндокардит
ПП -	перманентный пейсмекер
ПСБ -	плазмо-связывающий белок
ПКС -	постоянный кардиостимулятор
ПЦР -	полимеразная цепная реакция
ПЭТ -	позитронно-эмиссионная томография
СН -	сердечная недостаточность
ТБП -	тромбоцитарный бактерицидный протеин
ТТЭ -	трансторакальная эхокардиография
ЧПЭ -	чреспищеводная эхокардиография

А. Введение

Практические рекомендации и Документы, отражающие единое мнение экспертов, обобщили и оценили современные доступные сведения по определенной теме с целью оказания помощи врачам в выборе лучшей тактики ведения каждого отдельно взятого пациента, страдающего от данного состояния, принимая во внимание как влияние на исход, так и соотношение риск/польза определенных диагностических или терапевтических средств. Практические рекомендации не могут заменить учебники. Правовые (юридические) значения медицинских руководств были обсуждены ранее.

В последние годы как Европейским обществом кардиологов (ESC), так и другими обществами и организациями было выпущено большое количество практических руководств и Консенсусные экспертные документы. В связи с влиянием на клиническую практику для того, чтобы все решения были прозрачны для пользователя, для разработки рекомендаций были созданы критерии качества. Рекомендации по разработке и выпуску практических руководств ESC и Консенсусных экспертных документов можно найти на веб-сайте ESC (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>).

Вкратце, эксперты в этой области отобрали и провели всесторонний обзор опубликованных данных по ведению и/или профилактике данного состояния. Проведена критическая оценка диагностических и терапевтических процедур, включая определение соотношения риск/польза. Для больших обществ, где существуют такие данные, включена оценка ожидаемых клинических результатов. Уровень достоверности и степень убедительности рекомендаций определенных вариантов лечения оценивают и классифицируют в соответствии с predetermined шкалой, как показано в *Таблицах 1 и 2*.

Таблица 1 Классификации рекомендаций

Классификации рекомендаций	Определение
Класс I	Доказательство и/или общее согласие, что данная процедура или лечение выгодно, полезно, эффективно.
Класс II	Противоречивые доказательства и/или разногласия в мнениях о полезности/эффективности данного лечения или процедуры.
Класс IIa	Вес доказательство/мнение в пользу полезность/эффективность.
Класс IIb	Полезность/эффективность менее хорошо установлено доказательностью/мнением.
Класс III	Доказательство или общее согласие, что данное лечение или процедура не полезны/не эффективны и в некоторых случаях могут быть вредны.

В письменной форме экспертами предоставлена ведомость всех возможных отношений, которые могут быть восприняты как реальные или потенциальные источники конфликта интересов. Эти формы раскрытия информации сохраняются в файле European Heart House, штаб-квартире ESC. Любые изменения конфликта интересов, возникающие в период написания рекомендаций, должны быть доведены до сведения ESC. Доклад рабочей группы получил финансовую поддержку со стороны ESC и был разработан без участия фармацевтической, медико - технической или хирургической службы.

Комитеты ESC по разработке практических руководств (КПР) контролируют и координируют подготовку новых рекомендаций и Консенсусные экспертные документы, подготовленные Рабочими группами, группами экспертов или консенсусными группами. Комитет также отвечает за процесс одобрения этих практических руководств, Консенсусных экспертных документов и заявлений. После того как документ окончательно доработан и

одобрен всеми экспертами, вошедшими в Рабочую группу, он представляется на рассмотрение внешним специалистам. Документ пересматривается, утверждается КПП и затем публикуется.

Таблица 2 Уровни достоверности

Уровень достоверности А	Данные, полученные из мультицентровых рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень достоверности В	Данные, полученные из одного рандомизированного клинического исследования или больших нерандомизированных исследований.
Уровень достоверности С	Общее мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

После публикации, первостепенное значение имеет распространение сообщений. Карманный формат версии и персональный цифровой помощник, загружаемая PDF версия полезны для лечебных учреждений. Некоторые опросы показали, что потенциальные пользователи иногда не знают о существовании практических руководств, или просто не применяют их на практике. Таким образом, реализация программ для новых практических руководств образует важный компонент распространения знаний. Встречи организовываются ESC, ориентированы на своих членов Национальных обществ и мнение ключевых лидеров в Европе. Осуществление собраний могут быть приняты на национальном уровне после того, как практические руководства были одобрены членами общества ESC, и переведены на национальный язык. Осуществление программ необходимо, поскольку было показано, что тщательное применение клинических рекомендаций может положительно повлиять на исход заболевания.

Таким образом, задача подготовки практических рекомендаций или Консенсусных Экспертных документов охватывает не только интеграцию самых последних исследований, а также создание учебных пособий и программ реализации рекомендаций. Взаимосвязь между клиническими исследованиями, написанием руководств и их внедрением в клиническую практику может быть завершена только если исследования и регистрации выполняются с целью убедиться, что реальная ежедневная практика осуществляется в соответствии с рекомендациями Практических руководств. Такие обзоры и реестры также позволяют оценить влияние соблюдения практических руководств на результаты лечения пациентов. Практические руководства и рекомендации должны помочь врачам принимать решения в своей повседневной практике, однако, окончательное решение в отношении ведения индивидуального пациента должно быть принято лечащим врачом.

Б. Актуальность/масштаб проблемы

Инфекционный эндокардит (ИЭ) является специфическим заболеванием, по крайней мере, по трем причинам:

- во-первых, за последние 30 лет ни частота, ни уровень смертности не уменьшились и, несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении ИЭ, все еще сохраняется плохой прогноз и высокая летальность [1];

- во-вторых, ИЭ не является однородным заболеванием, а представляет собой различные проявления, изменяющиеся в зависимости от первичных клинических проявлений, лежащих в основе заболевания сердца (если таковые имеются), участия микроорганизмов, наличия или отсутствия осложнений, и основных характеристик пациентов. По этой причине ИЭ требует комплексного подхода, предусматривающего участия многих специалистов, таких как терапевты, кардиологи, хирурги, микробиологи, инфекционисты, невропатологи, нейрохирурги, рентгенологи и патологоанатомы [2];

- в-третьих, практические руководства зачастую основаны на мнении экспертов из-за низких показателей заболеваемости, отсутствия рандомизированных испытаний и ограниченного числа мета-анализов [3, 4].

Существует несколько причин, обусловивших решение ESC обновить предыдущие рекомендации, опубликованные в 2004 году [3]. ИЭ является динамичным заболеванием, с меняющимся микробиологическим профилем, растущей частотой случаев, связанных с оказанием медико-санитарной помощи, среди пожилых пациентов, больных с внутрисердечными устройствами или протезами. И наоборот, случаи, связанные с ревматической болезнью сердца в промышленно развитых странах стали менее частыми. Кроме того, в последние годы было опубликовано несколько новых национальных, международных руководств и ультрасовременных протоколов [3 - 13]. К сожалению, их выводы не унифицированы, особенно в области профилактики, где сформулированы противоречивые рекомендации [3, 4, 6, 8 - 13].

Очевидно, что одной из целей на ближайшие несколько лет будет попытка гармонизировать эти рекомендации. Основная цель нынешней Рабочей группы заключалась в предоставлении четких и простых рекомендаций, оказание помощи работникам здравоохранения в принятии клинических решений. Эти рекомендации были получены путем согласования мнений экспертов после полного обзора доступной литературы. Использована система оценки достоверности пользы, основанная на классификации уровней достоверности и степени убедительности рекомендаций.

В. Эпидемиология

Изменения в эпидемиологии

Эпидемиологический профиль ИЭ, особенно в промышленно развитых странах, за последние несколько лет существенно изменился [1]. Ранее заболевание поражало молодых пациентов с предшествовавшим и четко определенным (главным образом, ревматическим) клапанным поражением [14], сейчас ИЭ уже затрагивает пожилых пациентов, у которых ИЭ чаще развивается как результат медико-санитарной помощи соответствующих процедур, либо у больных, с ранее неизвестной патологией клапана, либо у пациентов с протезированными клапанами [15]. В недавнем систематическом обзоре, включавшем 15 демографических исследований, состоявших из 2371 случая ИЭ в семи развитых странах (Дания, Франция, Италия, Нидерланды, Швеция, Великобритания и США), показано увеличение распространенности ИЭ связанного с протезированием клапанов и пролапсом митрального клапана и снижение частоты ИЭ, связанного с ревматической болезнью сердца [16].

Позже появились новые предрасполагающие факторы: протезы клапанов, дегенеративный склероз клапана, внутривенное введение препаратов связано с расширением внедрения инвазивных процедур и, соответственно, риском бактериемии, приводящей к ИЭ как результату медико-санитарной помощи [17]. При совокупном анализе 3784 эпизодов ИЭ было показано, что пероральный стрептококк уступил первое место стафилококкам как ведущей причине ИЭ [1]. Однако этот кажущийся временной сдвиг от преимущественно стрептококкового ИЭ к доминантно стафилококковому ИЭ, частично может быть обусловлен спецификой/основным направлением уклона в специализированных центрах, поскольку эта тенденция не проявляется при демографических, эпидемиологических скринингах ИЭ [18]. В развивающихся странах сохраняются классические модели ИЭ. В Тунисе, например, в большинстве случаев ИЭ развивается у больных с ревматическими болезнями клапанов, преобладают стрептококки, а до 50% из них может быть связано с негативными культурами крови [19]. В других африканских странах также было выявлено сохранение высокой нагрузки ревматизмом, ревматическими клапанными пороками сердца и ИЭ [20].

Кроме того, были показаны значительные географические различия. Наибольшее увеличение частоты стафилококкового ИЭ сообщалось в США [21], где хронический гемодиализ, сахарный диабет и внутрисосудистые устройства являются тремя основными факторами, связанными с развитием эндокардита *Staphylococcus aureus*. В других странах, основным предрасполагающим фактором для ИЭ [21, 22], вызванного золотистым стафилококком, может быть внутривенное введение лекарственных препаратов [23].

Частота заболеваемости инфекционным эндокардитом

Заболеваемость ИЭ от одной страны к другой колеблется в пределах 3-10 случаев/100 000 человек в год [14, 24 - 26]. Это может отражать методологические различия между исследованиями, а не истинный вариант. Примечательно, что в этих исследованиях, заболеваемость ИЭ в молодом возрасте была очень низкой, но резко увеличивалась с возрастом - пик заболеваемости составил 14,5 эпизодов/100 000 человек в год среди пациентов от 70 до 80 лет. Во всех эпидемиологических исследованиях ИЭ соотношение мужчин и женщин составило $\geq 2:1$, хотя причины преобладающей доли мужчин мало изучены. Кроме того, пациенты женского пола могут иметь худший прогноз и подвергаться хирургии клапана реже, чем мужчины [27].

Типы инфекционного эндокардита

ИЭ следует рассматривать как набор клинических ситуаций, которые порой весьма значительно отличаются друг от друга. С целью избежать дублирования, следующие четыре категории ИЭ должны быть разделены в зависимости от места заражения и наличия или отсутствия внутрисердечных инородных материалов: ИЭ левостороннего нативного клапана, ИЭ левостороннего протезированного клапана, правосторонний ИЭ, и ИЭ, связанный с устройствами (последний включает ИЭ, развившийся на кардиостимулятор или электроды дефибриллятора без или с вовлечением клапанов) (Таблица 3). Что касается источника (пути) заражения, то можно выделить следующие ситуации: внебольничный ИЭ, ИЭ, связанный с оказанием медико-санитарной помощи (внутри- и внебольничный) и ИЭ, вызванный внутривенным введением препаратов (ВВП).

Микробиология

В соответствии с микробиологическими результатами предполагаются следующие категории:

1. Инфекционный эндокардит с положительными культурами крови

Это наиболее важная категория, составляющая около 85% всех ИЭ. Каузативными микроорганизмами чаще всего являются стафилококки, стрептококки и энтерококки [28].

А. Инфекционный эндокардит, вызванный стрептококками и энтерококками

Пероральные (ранее Viridans) стрептококки образуют смешанные группы микроорганизмов, которые включает такие виды, как *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans* и *Gemella morbillorum*. Микроорганизмы этой группы почти всегда являются чувствительными к пенициллину G. Представителей *S. milleri* или группы *S. anginosus* (*S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*) следует различать, поскольку они имеют тенденцию к образованию абсцессов и вызывают гематогенное распространение инфекции, часто требующей более длительного лечения антибиотиками. Аналогичным образом, питательно дефектный вариант стрептококков недавно повторно классифицирован в другую разновидность (*Abiotrophia* и *Granulicatella*), которую также следует отличать, поскольку зачастую они устойчивы к пенициллину [минимальная бактерицидная концентрация (МБК) гораздо выше, чем минимальные ингибирующие концентрации (МИК)].

Стрептококки группы D образуют комплекс *Streptococcus Bovis*/*Streptococcus equinus*, в том числе комменсальные виды, обитающие в кишечнике человека, и до недавнего времени были собраны под названием *Streptococcus Bovis*. Подобно пероральным стрептококкам, они,

как правило, чувствительны к пенициллину G. Среди энтерококков, *E. faecium*, *E. faecalis* и в меньшей степени *E. durans* являются тремя видами, которые вызывают ИЭ.

Таблица 3 Классификация и определения инфекционного эндокардита

<p>ИЭ в зависимости от локализации инфекции, наличия или отсутствия внутрисердечного устройства (материала)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Левосторонний ИЭ нативного клапана • Левосторонний ИЭ протезированного клапана (ИЭПК) <ul style="list-style-type: none"> - ранний ИЭПК: < 1 года после клапанной операции - поздний ИЭПК: > 1 года после клапанной операции • Правосторонний ИЭ • ИЭ, связанный с внутрисердечными устройствами (временный кардиостимулятор или кардиовертер - дефибриллятор)
<p>ИЭ в зависимости от формы приобретения [22]</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИЭ, обусловленный оказанием медицинской помощи <ul style="list-style-type: none"> - Нозокомиальный: ИЭ, развивающийся у госпитализированных более 48 часов пациентов до развития признаков/симптомов ИЭ - Ненозокомиальный: признаки/симптомы ИЭ развиваются в течение менее чем 48 часов после обращения пациента за медицинской помощью, и определяется как: <ol style="list-style-type: none"> 1) связанный с уходом на дому или внутривенной терапией, гемодиализом или переливанием крови в течение менее чем 30 дней до развития первых проявлений ИЭ; <i>или</i> 2) связанный с экстренной госпитализацией за 90 дней до первых проявлений ИЭ; <i>или</i> 3) ИЭ, развившийся у лиц, проживающих в домах престарелых или находящихся длительное время в хосписах хронических больных • Внебольничный ИЭ: признаки и/или симптомы ИЭ развиваются в течение менее 48 часов после обращения у пациента без критериев инфекции, приобретенной в результате оказания медико-санитарной помощи • ИЭ, связанный с внутривенным введением лекарственных препаратов (наркоманы): ИЭ у активного внутривенного наркомана без других источников инфицирования
<p>Активный ИЭ</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИЭ с персистирующей лихорадкой и позитивной культурой крови <i>или</i> • Морфологические признаки активного воспаления, обнаруженные при операции <i>или</i> • Пациент все еще получающий антибактериальную терапию <i>или</i> • Гистопатологические доказательства активного ИЭ
<p>Повторный ИЭ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Рецидив: повторные эпизоды ИЭ, вызванные теми же микроорганизмами менее чем через 6 месяцев после первичного инфицирования • Повторное инфицирование: инфицирование другими возбудителями; повторные эпизоды ИЭ, вызванные теми же бактериями более чем через 6 месяцев после первичного инфицирования

Б. Стафилококковый инфекционный эндокардит

Традиционно, ИЭ нативного клапана вызывается *S. aureus*, который наиболее часто чувствителен к оксациллину, по крайней мере, при внебольничных ИЭ. В отличие от этого, стафилококковый ИЭ протезированного клапана чаще вызывается коагулазонегативными,

устойчивыми к оксациллину стафилококками (КНС). Однако в недавнем исследовании 1779 случаев ИЭ проспективно собранных в 16 странах, *S. aureus* был наиболее частой причиной не только ИЭ, но и ИЭ протезного клапана [22]. И наоборот, КНС также могут привести к ИЭ [29 - 31] нативного клапана, особенно *S. lugdunensis*, который часто имеет агрессивное клиническое течение.

2. Инфекционный эндокардит с отрицательными культурами крови из-за предварительного лечения антибиотиками

Такая ситуация возникает у пациентов, которые получали антибиотики по поводу неясной лихорадки перед тем как была определена какая-либо культура крови, и у которых не была проведена диагностика ИЭ; обычно диагностика ИЭ, в конечном счете, рассматривается в условиях возобновления фебрильных эпизодов следующих после прекращения курса антибиотиков. Культура крови может оставаться негативной на протяжении многих дней после отмены антибиотиков, а возбудителями чаще всего являются пероральные стрептококки или КНС.

3. Инфекционный эндокардит, часто ассоциирующийся с негативными культурами крови

Такой ИЭ, как правило, вызывается редко встречающимися микроорганизмами, такими как питательно дефектный вариант стрептококков, редко встречающиеся грамотрицательные палочки группы НАСЕК (*Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, и *K. denitrificans*), *Brucella* и грибами.

4. Инфекционный эндокардит, связанный с постоянно негативными культурами крови

Такой ИЭ вызывается внутриклеточными бактериями, такими как *Coxiella burnetii*, *Bartonella*, хламидии, и, как было недавно продемонстрировано, *Tropheryma whipplei*, возбудителем болезни Уиппла, что в целом составляет до 5% всех ИЭ [32]. Диагностика в таких случаях полагается на серологическое тестирование, культуры клеток или амплификацию гена.

Г. Патопатология

Эндотелий клапана

Нормальный эндотелий клапана устойчив к колонизации и инфекции циркулирующих бактерий. Однако механическое разрушение эндотелия воздействует на базовые белки внеклеточного матрикса, производство тканевого фактора, отложение фибрина и тромбоцитов как нормальный процесс заживления. Такие небактериальные тромботические эндокардиты (НБТЭ) способствуют присоединению и бактериальных инфекций. Повреждение эндотелия может возникнуть в результате механического повреждения, вызванного турбулентным потоком крови, электродами или катетерами, воспалением, как ревмокардит, или дегенеративными изменениями у пожилых пациентов, которые связаны с воспалением, микроязвами и микротромбами. При эхокардиографии дегенеративные поражения клапанов обнаруживаются у 50% бессимптомных больных старше 60 лет [33], и такого же количества пожилых пациентов с ИЭ. Это может объяснить повышение риска ИЭ в пожилом возрасте.

Воспаление эндотелия без поражения клапана также может способствовать развитию ИЭ. Локальное воспаление стимулирует эндотелиальные клетки к выработке интегринов группы $\beta 1$ (самый поздний антиген). Интегрины – это трансмембранные белки, которые могут соединять внеклеточные детерминанты с клеточным цитоскелетом. Интегрины группы $\beta 1$ связывают циркулирующий фибронектин с эндотелиальной поверхностью при

стафилококковых и некоторых других ИЭ, бактерии переносят фибронектин-связывающие белки на своей поверхности. Следовательно, когда активированные эндотелиальные клетки связывают фибронектин, они обеспечивают адгезирующую поверхность для циркулирующих стафилококков. После адгезии *S.aureus* начинают активную интернализацию в клапанные эндотелиальные клетки, где они могут либо персистировать, избегая реакции «защиты хозяина» и воздействия антибиотиков, либо размножаться и распространяться в отдаленные органы [34]. Таким образом, при первичном инфицировании клапана существует, по крайней мере, два сценария: один, включающий физическое повреждение эндотелия, характерный для заражения большинством видов микроорганизмов, и второй – механически неповрежденный эндотелий, способствующий развитию ИЭ вследствие *S.aureus* и других потенциальных внутриклеточных патогенов.

Преходящая бактериемия

Роль бактериемии была изучена у животных с катетер-индуцированным НБТЭ. Важное значение имеет как выраженность бактериемии, так и способность возбудителя вызвать повреждение клапанов [35]. Следует отметить, что бактериемия происходит не только после инвазивных процедур, но и как следствие жевания и чистки зубов. Такие спонтанные бактериемии имеют низкую степень выраженности и короткую продолжительность [1-100 единиц колоний (КОЕ)/мл крови за < 10 мин], но их высокая частота может объяснить, почему большинство случаев ИЭ не связано с инвазивными процедурами [26, 36].

Патогенные микроорганизмы и «защита хозяина»

Классические возбудители ИЭ (*S. aureus*, *Streptococcus* spp., и *Enterococcus* spp.) обладают общей способностью адгезироваться на поврежденных клапанах, индуцировать локальную прокоагулянтную активность и формировать инфицированные вегетации, в которых они смогут сохраниться и выжить [37]. Они оснащены многочисленными поверхностными детерминантами, которые играют роль посредников при присоединении к молекулам матрицы хозяина, присутствующим на поврежденных клапанах (например, фибриноген, фибронектин, белки тромбоцитов) и стимулируют активацию тромбоцитов. После колонизации, адгезированный возбудитель должен избежать защитной реакции хозяина. Грамположительные бактерии устойчивы к комплементу. Однако они могут стать мишенью для бактерицидных белков тромбоцитов (ББТ), которые производятся активированными тромбоцитами и уничтожают микробы путем разрушения их плазматической мембраны. Бактерии, извлеченные у пациентов с ИЭ соответственно устойчивы к ББТ – индуцированному киллингу, тогда как аналогичные бактерии, полученные у пациентов с другими типами инфекции – восприимчивы [38]. Таким образом, избегание ББТ – индуцированного киллинга является типичной характеристикой ИЭ, вызванного инфекционным агентом.

Д. Превентивные меры

Доказательства оправданного применения антибиотиков для профилактики инфекционного эндокардита в предыдущих рекомендациях ESC

Принципы профилактики ИЭ были разработаны на основе эмпирических исследований в начале 20 века [39]. Основная гипотеза основывается на предположении, что бактериемия после медицинских процедур может привести к ИЭ, особенно у пациентов с предрасполагающими факторами, и что профилактическое назначение антибиотиков может предотвратить ИЭ у этих больных до минимума или предотвратить бактериемию, либо путем изменения бактериальных свойств, привести к уменьшению бактериальной адгезии на поверхности эндотелия. Рекомендации для профилактики частично основаны на результатах исследований на животных, показавших, что антибиотики могут предотвратить развитие экспериментального ИЭ после инокуляции бактерий [40].

Причины, обусловившие пересмотр прежних рекомендаций ESC

В рамках настоящих рекомендаций, цель Рабочей группы состояла в избегании обширного и необоснованного назначения антибиотиков у всех риск - пациентов, подвергающихся интервенционным процедурам, а ограничиться профилактикой у пациентов самого высокого риска. Основными причинами, обосновывающими пересмотр предыдущих рекомендаций, являются следующие:

1. Частота бактериемии после стоматологических процедур и во время повседневной деятельности

Доложенная частота преходящей бактериемии после стоматологических процедур очень изменчива и колеблется в пределах от 10 до 100% [41]. Это может быть следствием различных аналитических методов и процедур отбора проб, поэтому эти результаты следует интерпретировать с осторожностью. Частота бактериемии после других видов медицинских процедур все еще менее хорошо установлена. Напротив, преходящая бактериемия, как сообщается, часто происходит в рамках повседневной активности, такой как чистка зубов, использование зубной нити или жевание [42, 43]. В связи с этим, представляется весьма вероятным, что значительная доля ИЭ, вызванного бактериемией может быть результатом ежедневной рутинной деятельности. Кроме того, у больных с неудовлетворительным здоровьем полости рта, бактериемии могут наблюдаться независимо от стоматологических процедур, а частота пост-процедуральной бактериемии в этой группе выше. Эти результаты подчеркивают важность хорошей гигиены полости рта и регулярные стоматологические осмотры для профилактики ИЭ [44].

2. Риски и польза профилактики

Следующие положения имеют решающее значение в связи с предположением, что антибиотикопрофилактика может эффективно предотвратить ИЭ у пациентов, которые подвергаются пожизненному повышенному риску заболевания:

(а) Повышенный пожизненный риск ИЭ не является идеальным показателем степени эффективности антибиотикопрофилактики у пациентов при различных процедурах. Лучший параметр – это соотношение процедура/относительный риск, который варьирует от 1:14 000 при стоматологических процедурах в средней популяции до 1:95 000 среди больных с предшествовавшим ИЭ [45, 46]. Эти оценки демонстрируют огромное количество больных, которым потребуются лечение в целях предотвращения одного случая ИЭ.

(b) У большинства пациентов, какой - либо потенциальный индекс процедуры, предшествующий первым клиническим проявлениям ИЭ, не может быть идентифицирован [26]. Даже если эффективность и соответствие приблизительно равны 100%, это наблюдение приводит к двум выводам: (1) профилактика ИЭ в лучшем случае может защитить только небольшую группу пациентов [47], и (2) бактериемия, как причина ИЭ у большинства больных, появляется из другого источника.

(c) Применение антибиотиков имеет небольшой риск анафилаксии. Тем не менее, в литературе не сообщается ни об одном случае смертельной анафилаксии после перорального приема амоксициллина для профилактики ИЭ [48].

(d) Широко распространенное и зачастую неправильное использование антибиотиков может привести к появлению устойчивых микроорганизмов. Вместе с тем, значимость использования определенного антибиотика для профилактики ИЭ и его возможная причастность к общей проблеме резистентности неизвестны [44].

3. Отсутствие научных доказательств эффективности профилактики инфекционного эндокардита

Результаты исследований, сообщающих об эффективности антибиотикопрофилактики для предотвращения или уменьшения бактериемии у людей после стоматологических процедур противоречивы [49, 50], и пока нет никаких данных, подтверждающих, что

сокращение продолжительности или частоты бактериемии после любой медицинской процедуры приводит к снижению соотношения процедура/относительный риск ИЭ.

Аналогично, не существует достаточных доказательств из случай-контроль исследований [36, 51, 52], подтверждающих необходимость профилактики ИЭ. Даже строгое соблюдение общепринятых рекомендаций по профилактике может оказать незначительное влияние на общее количество больных ИЭ в популяции [52].

Наконец, сама концепция эффективности профилактики антибиотиками отдельно никогда не была исследована в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании [53], а предположения об эффективности основаны не на едином мнении экспертов, экспериментальных данных, полученных на животных, тематических докладах, исследованиях отдельных аспектов гипотезы и противоречивых наблюдательных исследованиях.

Комитеты по разработке последних рекомендаций национального общества сердечно-сосудистой системы пересмотрели существующие научные данные в этой области [6, 9 - 11]. Хотя некоторые рекомендации этих комитетов отличаются по отдельным аспектам, они независимо сформулировали единые четыре вывода:

(1) существующие данные не подтверждают широкого использования антибиотикопрофилактики, рекомендованной в предыдущих рекомендациях;

(2) профилактика должна быть ограничена пациентами самого высокого риска (пациенты с наиболее высоким риском развития ИЭ и/или наиболее высоким риском неблагоприятного исхода ИЭ);

(3) показания для антибиотикопрофилактики ИЭ должны быть сокращены по сравнению с предыдущими рекомендациями;

(4) хорошая гигиена полости рта и регулярный стоматологический осмотр имеют особое значение для профилактики ИЭ.

Принципы новых рекомендаций ESC

Хотя последние рекомендации предложили ограничить профилактику пациентами с повышенным риском неблагоприятных исходов ИЭ [6] или даже полностью прекратить антибиотикопрофилактику у любых групп пациентов [12], Рабочая группа постановила:

- сохранить принцип антибиотикопрофилактики при выполнении процедур, имеющих риск ИЭ у пациентов с предрасполагающими кардиальными состояниями, но

- ограничить показания у пациентов с высоким риском ИЭ (*Таблица 4*), подвергающихся самому высокому риску процедур (*Таблица 5*).

1. Пациенты с высоким риском инфекционного эндокардита (*Таблица 4*)

Они включают три категории больных:

(а) пациентов с протезированными клапанами или протезными материалами, использованными для восстановления сердечного клапана: эти пациенты имеют более высокий риск ИЭ, более высокую смертность от ИЭ и осложнения заболевания у них развиваются чаще, чем у пациентов с нативными клапанами и идентичным возбудителем [54, 55].

(б) пациентов с предшествовавшим ИЭ: они также имеют более высокий риск возникновения нового ИЭ, высокую смертность и частоту осложнений, чем пациенты с первым эпизодом ИЭ [56, 57].

(с) пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС), в частности, тех, кто со сложными цианотичными пороками сердца и тех, у кого есть паллиативные послеоперационные шунты, проводники или другие протезы [58, 59]. После хирургической коррекции без каких-либо остаточных дефектов, Рабочая группа рекомендует проводить профилактику в течение первых 6 месяцев после операции, пока не произойдет эндотелизация протезного материала.

Таблица 4 Кардиологические состояния самого высокого риска инфекционного эндокардита, когда при проведении процедур высокого риска рекомендуется профилактика

Рекомендации: профилактика	Класс а	Уровень доказат. b
<p>Антибиотикопрофилактика должна быть рассмотрена только у пациентов самого высокого риска ИЭ</p> <p>1. Пациенты с протезированными клапанами или протезированным материалом, использованным для восстановления сердечного клапана</p> <p>2. Пациенты с предшествовавшим ИЭ</p> <p>3. Пациенты с врожденными пороками сердца</p> <p>а) цианотические врожденные пороки сердца без хирургической коррекции или с остаточными дефектами, паллиативными шунтами или проводниками</p> <p>б) врожденные пороки сердца с завершенной коррекцией, с протезированным материалом, установленным либо при операции, либо при чрескожном вмешательстве до 6 месяцев после процедуры</p> <p>в) когда сохраняются остаточные дефекты в области имплантированного протезного материала или устройства при операции или чрескожном вмешательстве</p>	II а	C
<p>Длительная антибиотикопрофилактика не рекомендуется при других формах клапанных и врожденных болезней сердца</p>	III	C

a – класс рекомендаций

b – уровень достоверности

Хотя практические руководства ААС рекомендуют проводить профилактику у реципиентов сердечных трансплантатов, у которых развивается сердечная вальвулопатия [6], это не подтверждено серьезными доказательствами. Кроме того, хотя риск неблагоприятного исхода ИЭ, развившегося у пациента при трансплантации, высок, вероятность ИЭ стоматологического происхождения у этих больных является крайне низкой [60]. Рабочая группа ESC не рекомендует профилактику в таких ситуациях.

Профилактика не рекомендуется при любой другой форме заболевания нативного клапана (в том числе наиболее часто определяемые состояния, двустворчатый аортальный клапан, пролапс митрального клапана и кальцинированный аортальный стеноз).

2. Самый высокий риск процедур (Таблица 5)

а. Стоматологические процедуры

Процедуры риска включают манипуляции на деснах, периапикальной области зуба или перфорации слизистой оболочки полости рта (в том числе пломбирование и процедуры корневого канала). Профилактика должна быть рассмотрена только у пациентов, описанных в *Таблице 4*, подвергающихся любой из перечисленных процедур, и поэтому в других ситуациях не рекомендуется.

Основной целью антибиотикопрофилактики у этих пациентов являются пероральные стрептококки. В *Таблице 6* обобщены основные режимы антибиотикопрофилактики, рекомендуемые перед стоматологическими процедурами. Воздействие увеличивающейся устойчивости этих возбудителей на эффективность профилактики антибиотиками остается неизвестной.

Таблица 5 Рекомендации по профилактике инфекционного эндокардита у пациентов самого высокого риска в зависимости от типа процедуры и риска

Рекомендации: профилактика	Класс а	Уровень доказат. б
А – стоматологические процедуры: Антибактериальная профилактика должна быть рассмотрена только при стоматологических процедурах, требующих манипуляций на десневой ткани, периапикальной области зубов или перфорации слизистой оболочки полости рта	II а	C
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при местном обезболивании неинфицированных тканей, снятии швов, рентгенографии зубов, установке или коррекции съемных протодонтических или ортодонтических устройств или брекетов. Профилактика также не рекомендуется при потере молочных зубов, травмах губ и слизистой оболочки полости рта	III	C
Б – Процедуры на респираторном тракте * Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при процедурах на дыхательном тракте, включающих бронхоскопию, ларингоскопию, трансназальную или эндотрахеальную интубацию	III	C
В – Процедуры на желудочно – кишечном и генитоуринальном трактах Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при гастроскопии, колоноскопии, цистоскопии или ЧПЭ	III	C
Г – Кожа и мягкие ткани: Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при любых процедурах	III	C

а – класс рекомендаций; б – уровень достоверности; * - для лечения при наличии инфекции, пожалуйста, см. текст

Фторхинолоны и гликопептиды не рекомендуются из-за неясной эффективности и потенциальной индукции устойчивости.

Таблица 6 Рекомендации по антибиотикопрофилактике при стоматологических процедурах риска

		Однократная доза за 30-60 минут до процедуры	
Ситуация	Антибиотик	Взрослые	Дети
Нет аллергии на пенициллин или ампициллин	Амоксициллин или ампициллин *	2 г перорально или в/в	50 мг/кг перорально или в/в
Аллергия на пенициллин или ампициллин	Клиндамицин	600 мг перорально или в/в	20 мг/кг перорально или в/в
Цефалоспорины не должны применяться у пациентов с анафилаксией, ангионевротическим отеком или уртикарной сыпью после приема пенициллина или ампициллина.			
*Альтернатива – цефалексин 2 г в/в или 50 мг/кг в/в детям, цефазолин или цефтриаксон 1 г в/в взрослым или 50 мг/кг в/в детям.			

в. Другие процедуры риска

Убедительных доказательств того, что бактериемия возникает в результате процедур на дыхательных путях, желудочно-кишечном или генитоуринальном тракте, а также то, что ИЭ развивается вследствие дерматологических или опорно-двигательных процедур нет.

I. *Процедуры на респираторном тракте.* Пациенты, перечисленные в *Таблице 4*, подвергающиеся инвазивным процедурам на дыхательных путях для лечения установленной инфекции, например, дренаж абсцесса, должны получать антибиотики в режиме, содержащем антистафилококковый пенициллин или цефалоспорин. Ванкомицин или клиндамицин могут быть применены у пациентов с непереносимостью β -лактамов. Если инфекция известна или подозревается, что ИЭ вызван метициллин-резистентными штаммами золотистого стафилококка (MR3C), следует назначить ванкомицин или другой подходящий препарат.

II. *Процедуры на желудочно-кишечном или мочеполовом тракте.* В случае установленной инфекции или, если лечение антибиотиками показано для предотвращения раневой инфекции или сепсиса, связанных с процедурами на желудочно-кишечном или мочеполовом тракте у пациентов, описанных в *Таблице 4*, то целесообразно, чтобы антибактериальный режим включал активный агент в отношении энтерококков, например ампициллин, амоксициллин или ванкомицин. Ванкомицин должен назначаться только у пациентов с непереносимостью β -лактамов. Если инфекция вызвана известным или подозреваемым штаммом устойчивых энтерококков, то рекомендуется консультация специалиста по инфекционным заболеваниям.

III. *Дерматологические процедуры и процедуры на опорно-двигательном аппарате.* У пациентов, описанных в *Таблице 4*, подвергающихся хирургическим процедурам, связанным с инфицированием кожи (в том числе пероральные абсцессы), структурой кожи или мышечно – скелетными тканями, целесообразно, чтобы терапевтический режим содержал препарат, активный в отношении стафилококков и β -гемолитического стрептококка, например, анти-стафилококковый пенициллин или цефалоспорин. Ванкомицин или клиндамицин могут быть использованы у пациентов с непереносимостью β - лактамов. Если инфекция известна или подозревается, что возбудителем является MR3C, следует назначать ванкомицин или другой подходящий препарат.

IV. *Пирсинг и татуировки.* Эти растущие социальные тенденции дают основания для беспокойства, особенно у лиц с ВПС, которые имеют повышенную восприимчивость к ИЭ. Клинические случаи ИЭ после пирсинга и татуажа растут [61], особенно когда связаны с пирсингом языка [62, 63], хотя предвзятость публикаций может преувеличивать проблему, поскольку миллионы людей во всем мире имеют татуировки и пирсинг, а ВПС занимают лишь 1% от общего населения. В настоящее время нет данных о (а) распространенности ИЭ после такой процедуры, и (б) эффективности антибиотиков для профилактики. Информирование пациента о риске ИЭ имеет первостепенное значение, а процедуры пирсинга и татуажа не следует поощрять. Если они будут проводиться, то процедуры должны выполняться в строго стерильных условиях и антибиотикопрофилактика не рекомендуется.

V. *Сердечная или кардиоваскулярная хирургия.* У пациентов, перенесших имплантацию искусственного клапана, внутрисосудистого протеза или других инородных материалов, пери-операционную антибиотикопрофилактику следует рассматривать в связи с увеличением риска неблагоприятного исхода инфекции. Наиболее часто и в ранние сроки (< 1 года после операции) поражающими протезированные клапаны сердца микроорганизмами являются KNS и *S. aureus*. Профилактика должна начаться непосредственно перед процедурой, и проведена повторно, если это длительная процедура, и прекратиться через 48 ч после завершения. Настоятельно рекомендуется, чтобы потенциальные источники стоматологического сепсиса были устранены, по крайней мере, за 2 недели до имплантации искусственного клапана, другого внутрисердечного или внутрисосудистого инородного агента, если последние процедуры не носят срочный характер.

VI. Процедуры, вызывающие больничный ИЭ.

Они составляют до 30% всех случаев ИЭ, характеризуются значительным увеличением заболеваемости и серьезным прогнозом, таким образом, представляя важную проблему здравоохранения [64]. Хотя назначение обычной антибактериальной профилактики перед большинством инвазивных процедур не рекомендуется, асептические меры при установке, манипуляциях венозными катетерами и во время любой инвазивной процедуры являются обязательными для снижения уровня этой инфекции.

Ограничения и последствия новых рекомендаций ESC

Рабочая группа понимает, что эти обновленные рекомендации кардинально изменят сложившуюся годами практику врачей, кардиологов, стоматологов и их пациентов. Этически, практикующим специалистам необходимо обсудить потенциальную пользу и вред антибиотиков со своими пациентами до принятия окончательного решения. Следуя обоснованному рассмотрению и обсуждению, многие, возможно, пожелают продолжить рутинную профилактику, и такие мнения тоже должны быть учтены. Практические врачи также могут иметь опасения судебных разбирательств [65], такая профилактика должна быть отменена, хотя излишне строгое соблюдение признанных рекомендаций обеспечивает надежной правовой защитой [66].

Наконец, данные рекомендации не основаны на определенных доказательствах, а отражают единое мнение экспертов. Поскольку ни предыдущие рекомендации, ни текущие не предлагают изменений, основанных на убедительных доказательствах, Рабочая группа настоятельно рекомендует перспективный анализ данных этого руководства для определения изменяется ли частота заболеваемости ИЭ с связи с ограниченным применением профилактики.

Таким образом, Рабочая группа предлагает ограничить антибиотикопрофилактику пациентами высокого риска ИЭ, которые подвергаются самому высокому риску стоматологических процедур. Хорошая гигиена полости рта и регулярные стоматологические осмотры имеют очень важное значение в снижении риска ИЭ. Асептические меры являются обязательными при манипуляциях венозными катетерами и при любых инвазивных процедурах с тем, чтобы снизить заболеваемость ИЭ, связанным с оказанием медико-санитарной помощи.

Е. Диагностика

Клинические признаки

Разнообразная природа и развивающийся эпидемиологический профиль ИЭ обеспечивают сохранение диагностических задач [67].

Клиническое течение ИЭ сильно варьирует в зависимости от причинного микроорганизма, наличия или отсутствия ранее существовавшего заболевания сердца и характера проявлений. Таким образом, ИЭ следует подозревать в целом ряде самых различных клинических ситуаций (*Таблица 7*).

ИЭ может присутствовать в качестве острой, быстро прогрессирующей инфекции, но также в подострой или хронической форме, с нормальной температурой тела и неспецифическими симптомами, которые могут скрыть истинную картину или ввести в заблуждение при первичном обследовании. Пациенты, поэтому, могут обследоваться различными специалистами, которые могут подозревать целый ряд альтернативных диагнозов, в том числе хронические инфекции, ревматические, аутоиммунные и злокачественные заболевания. В тактике ведения таких пациентов настоятельно рекомендуется раннее участие кардиолога и специалиста по инфекционным заболеваниям.

До 90% пациентов с лихорадкой отмечают системные симптомы, такие как озноб, отсутствие аппетита и снижение веса. Шумы в сердце обнаруживаются у 85% больных.

Классические признаки заболевания, описанные в учебниках еще можно увидеть в развивающихся странах, хотя периферические стигматы ИЭ в различных регионах становятся все более необычными, так как обычно пациенты обращаются на ранней стадии заболевания. Однако сосудистые и иммунологические проявления, такие как локальные кровоизлияния, пятна Рота и гломерулонефрит остаются общими, а эмболии мозга, легких или селезенки происходят у 30% больных и зачастую являются характерными признаками [68].

У лихорадящих пациентов, диагностические подозрения могут быть усилены лабораторными признаками инфекции, такими как повышенный С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, лейкоцитоз, анемия и микроскопическая гематурия [3]. Однако из-за отсутствия специфичности, они не были интегрированы в современные диагностические критерии [7].

Таблица 7 Клинические проявления инфекционного эндокардита

<p>ИЭ должен подозреваться в следующих ситуациях:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Новый сердечный шум регургитации 2. Эмболические события неизвестного происхождения 3. Сепсис неизвестного происхождения (особенно, если ассоциируется с ИЭ, вызванным инфекцией) 4. Лихорадка: наиболее частый признак ИЭ* <p>ИЭ следует подозревать, если лихорадка ассоциируется с:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Внутрисердечным протезным материалом (например, протезированный клапан, кардиостимулятор, имплантированный дефибриллятор, хирургическая заплатка/проводник) <ul style="list-style-type: none"> • Перенесенный ИЭ в анамнезе • Перенесенная клапанная болезнь сердца или ВПС • Другие предрасполагающие к ИЭ состояния (например, иммунодефицитные состояния, в/в введение лекарств) <ul style="list-style-type: none"> • Предрасполагающие и недавно перенесенные вмешательства, связанные с бактериемией <ul style="list-style-type: none"> • Признаки застойной сердечной недостаточности • Новое нарушение проводимости • Положительные культуры крови с типичными каузативными возбудителями ИЭ или позитивные серологические результаты хронической Ку-лихорадки (микробиологические данные могут предшествовать сердечным проявлениям) <ul style="list-style-type: none"> • Сосудистые или иммунологические проявления: эмболические события, пятна Рота, точечные кровоизлияния, поражения Janeway, узелки Ослера • Фокальные или неспецифические неврологические симптомы и признаки • Признаки легочной эмболии/инфильтрации (правосторонний ИЭ) • Периферические абсцессы (почечные, селезеночные, церебральные, позвоночные) неизвестной этиологии <p>*Лихорадка может отсутствовать у пожилых пациентов, после предварительного лечения антибиотиками, у иммунодефицитных пациентов и при ИЭ, включая менее вирулентные или атипичные микроорганизмы.</p>

Атипичные проявления часто наблюдается у пожилых или у иммунодефицитных пациентов [69], у которых лихорадка встречается реже, чем у более молодых людей. В связи с этим, в этих и других группах повышенного риска для исключения ИЭ необходимы высокий индекс подозрений и низкий порог для исследования.

Эхокардиография

Трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография (ТТЭ/ЧПЭ) в настоящее время общедоступны, имеют важное значение в диагностике, лечении и последующем наблюдении ИЭ (Таблица 8) [70].

Таблица 8 Значение эхокардиографии при инфекционном эндокардите

Рекомендации: эхокардиография	Класс а	Уровень доказат. b
А – Диагностика: 1. ТТЭ рекомендуется как средство визуализации первой линии при вероятном ИЭ 2. ЧПЭ рекомендуется у пациентов с высокой клинической вероятностью ИЭ и нормальной ТТЭ 3. Повторная ТТЭ/ЧПЭ в течение 7 – 10 дней рекомендуются в случаях негативного первичного обследования, когда клиническая вероятность ИЭ остается высокой 4. ЧПЭ следует рассматривать у большинства взрослых пациентов с вероятным ИЭ, даже в случаях позитивной ТТЭ, вследствие ее более высокой чувствительности и специфичности, особенно при диагностике абсцессов и измерении размеров вегетаций 5. ЧПЭ не показана пациентам с высоко качественной негативной ТТЭ и низкой клинической вероятностью ИЭ	I I I IIa III	B B B C C
Б – Последующая медикаментозная терапия 1. Повторные ТТЭ и ЧПЭ рекомендуются как можно раньше при подозрении осложнения ИЭ (новый шум, эмболия, персистирующая лихорадка, сердечная недостаточность, абсцесс, атриовентрикулярная блокада) 2. Повторные ТТЭ и ЧПЭ должны быть рассмотрены при неосложненном ИЭ, в порядке диагностики новых бесшумных осложнений и контроля размеров вегетаций. Время и форма (ТТЭ или ЧПЭ) при повторном обследовании зависят от первичных проявлений, вида возбудителя и первичного ответа на лечение	I IIa	B B
В – Интраоперационная эхокардиография Интраоперационная эхокардиография рекомендуется во всех случаях ИЭ, требующих оперативного лечения	I	C
Г – Эхокардиография после завершения терапии ТТЭ рекомендуется после завершения антибактериальной терапии для оценки кардиальной и морфологической функции клапана	I	C

а – класс рекомендаций; b – уровень достоверности. ТТЭ – трансторакальная эхокардиография, ЧПЭ - чреспищеводная эхокардиография

Как только подозревается ИЭ, должна быть проведена эхокардиография. Эффективность обоих методов исследования снижается, когда применяется беспорядочно, однако, их соответствующее применение в контексте простых клинических критериев улучшает диагностический выход (Рисунок 1). Исключение составляют пациенты с бактериемией *S. aureus*, при которой рутинная эхокардиография оправдана в связи с высокой частотой ИЭ в данном случае, вирулентностью этого микроорганизма и его разрушительными последствиями после развития внутрисердечной инфекции [13, 72].

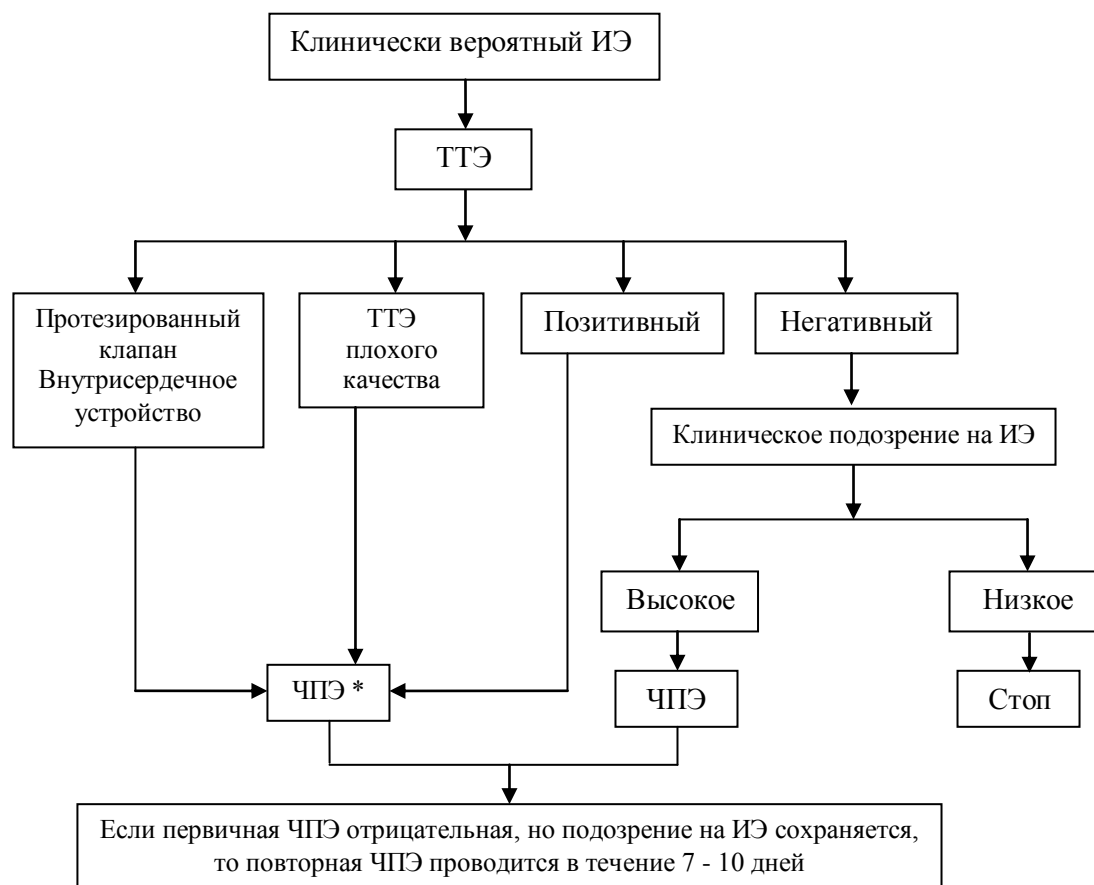


Рисунок 1 Показания для эхокардиографии при вероятном инфекционном эндокардите

ИЭ – инфекционный эндокардит, ТТЭ – трансторакальная эхокардиография, ЧПЭ – чреспищеводная эхокардиография.

* - ЧПЭ необязательна при изолированном правостороннем ИЭ нативного клапана с ТТЭ хорошего качества и соответствующими эхокардиографическими результатами.

Существует три главных эхокардиографических критерия в диагностике ИЭ: вегетации, абсцессы и новая недостаточность протезированного клапана (см. *Таблицу 9* для анатомических и эхокардиографических определений).

Таблица 9 Анатомические и эхокардиографические определения

Операция/вскрытие		Эхокардиография
Вегетация	Инфицированные массы прикреплены к эндокардиальным структурам или к имплантированному внутрисердечному материалу	Осциллирующие или не осциллирующие внутрисердечные массы на клапане или других эндокардиальных структурах или на имплантированном внутрисердечном материале
Абсцесс	Перикалапная полость с некротизированным и гнойным материалом, не сообщающаяся с сердечными камерами	Утолщенная, негетерогенная перикалапная область с эхоплотным или эхопросветленным образованием

Псевдоаневризма	Периклапанная полость, сообщающаяся с сердечными камерами	Пульсирующее периклапанное эхо-свободное пространство определяемое цветным Допплер потоком
Перфорация	Прерывание непрерывной эндокардиальной ткани	Прерывание непрерывной эндокардиальной ткани пересекаемым цветным Допплер - потоком
Фистула	Сообщение между двумя соседними полостями через перфорацию	Цветное-Допплер сообщение между двумя соседними полостями через перфорацию
Клапанная аневризма	Мешотчатое выпячивание клапанной ткани	Мешотчатое выбухание клапанной ткани
Несостоятельность протезированного клапана	Несостоятельность протезированного клапана	Параклапанная регургитация, определенная по ТТЭ/ЧПЭ без или с качающимся движением протеза

Чувствительность ТТЭ колеблется от 40 до 63%, а ЧПЭ - от 90 до 100% [73]. Однако диагностика ИЭ даже с использованием ЧПЭ может быть особенно сложной, когда связана с вовлечением внутрисердечных устройств. Выявление вегетаций может быть затруднено при наличии уже существующих серьезных поражений (пролапс митрального клапана, кальцинированные дегенеративные поражения, протезирование клапанов), при их очень маленьких размерах (<2 мм), если они еще не сформировались (или уже эмболизированы), а также при ИЭ без вегетаций.

Проявления подобных вегетаций можно обнаружить при дегенеративном или миксоматозном поражении клапана, системной красной волчанке (воспалительные поражения Либмана-Сакса), ревматоидном артрите, первичном антифосфолипидном синдроме, клапанном тромбозе, запущенном злокачественном (кахектическом эндокардите), разрыве хорд и, в связи с маленькой внутрисердечной опухолью (как правило, фиброэластоме).

Кроме того, малые абсцессы могут быть трудно диагностируемы, особенно на ранней стадии болезни, в послеоперационный период и при наличии протеза (особенно в митральной позиции) [74].

Если уровень клинического подозрения по-прежнему высок и в случае с изначально негативной диагностики, повторные ТТЭ/ЧПЭ должны проводиться через 7-10 дней и даже раньше в случае инфицирования *S. aureus*. При наличии небольшой дополнительной информации, полученной после второго или третьего обследования, дополнительное эхокардиографическое исследование редко полезно [75]. Однако последующие эхокардиографии для мониторинга осложнений и оценки ответа на лечение являются обязательными (Таблица 8).

Достижения в других технологиях визуализации имеют минимальное влияние на повседневную клиническую практику. Использование гармоничных изображений улучшило качество исследований [76], в то время как роль трехмерной эхокардиографии и других альтернативных способов изображения [компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и радионуклидное сканирование] при ИЭ еще предстоит оценить. Недавно было показано, что по сравнению с ЧПЭ, послойная КТ дает хорошие результаты в диагностике ИЭ, связанного с нарушениями клапанов, в частности, при оценке степени периклапанных абсцессов и псевдоаневризм [77].

Микробиологическая диагностика

1. Культуры крови

Положительные культуры крови остаются краеугольным камнем в диагностике ИЭ и обеспечивают возможностью тестирования восприимчивости живых бактерий. Три забора крови (включая, по крайней мере, один аэробный и один анаэробный), каждый из которых содержит 10 мл крови, полученной из периферической вены с тщательным соблюдением стерильности, практически всегда достаточны, чтобы определить обычные микроорганизмы – диагностический выход повторных заборов крови после этого низок [78]. Забора проб из центральных венозных катетеров следует избегать в связи с высоким риском примесей (ложноположительных, как правило, стафилококковых) и вводящими в заблуждение выводами. Потребность в определении культуры крови до назначения антибиотиков является очевидной, хотя исследования современной практики свидетельствуют о частых нарушениях этого правила [79, 80]. При ИЭ бактериемия присутствует почти постоянно и имеет два проявления: (1) без оснований для отсрочки забора крови, совпадающими с пиками лихорадки, и (2) практически все культуры крови (или большинство из них) являются положительными. В результате, одну положительную культуру крови в качестве заключения для установления диагноза ИЭ следует рассматривать с осторожностью, особенно при потенциальных «возбудителях», таких как КНС или *Corynebacteria*.

Хотя ИЭ, вызванный анаэробами, является редкостью, культуры должны быть инкубированы в обоих - аэробной и анаэробной средах для выявления организмов, таких видов как *Bacteroides* и *Clostridium*. Когда культура остается отрицательной на 5 день, субкультура на пластине шоколадного агара может позволить идентифицировать редкий возбудитель. Продолжительное выделение культуры крови связано с увеличением вероятности загрязнения, поэтому на этом этапе следует рассматривать и альтернативные методы (или альтернативную диагностику) [81]. Предлагаемая схема идентификации микроорганизмов при культуру – позитивном и культуру – негативном ИЭ представлена на рисунке 2.

2. Культуру – негативный инфекционный эндокардит и атипичные возбудители

Культуру - негативные ИЭ (КНИЭ) встречаются в 2.5-31% всех случаев ИЭ, часто задерживают диагностику и начало лечения, со значительным влиянием на клинические результаты [82]. КНИЭ чаще всего развивается как следствие раннего назначения антибиотиков, что в этой ситуации диктует необходимость отмены антибиотиков и повторного определения культуры крови. Все более распространенным сценарием является заражение редкими микроорганизмами с ограниченным распространением культуры в обычных условиях или требующих для идентификации специального оборудования [83]. Эти организмы могут быть особенно распространены при ИЭ у пациентов с протезированными клапанами, при ИЭ, развившемся в венозных путях, при наличии кардиостимуляторов, почечной недостаточности, а также при иммунодефицитном состоянии (Таблица 10). Рекомендуются ранняя консультация со специалистом по инфекционным болезням.

Таблица 10 Исследование редких причин культуру-негативного инфекционного эндокардита

Возбудитель	Диагностические процедуры
<i>Brucella spp.</i>	Культура крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
<i>Coxiella burnetti</i>	Серология (IgG фазы 1 > 1: 800); культура ткани, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
<i>Bartonella spp.</i>	Культура крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического материала

Tropheryma whipplei	Гистология и ПЦР хирургического материала
Micoplasma spp.	Серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
Legionella spp.	Культура крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического материала

ПЦР – полимеразная цепная реакция

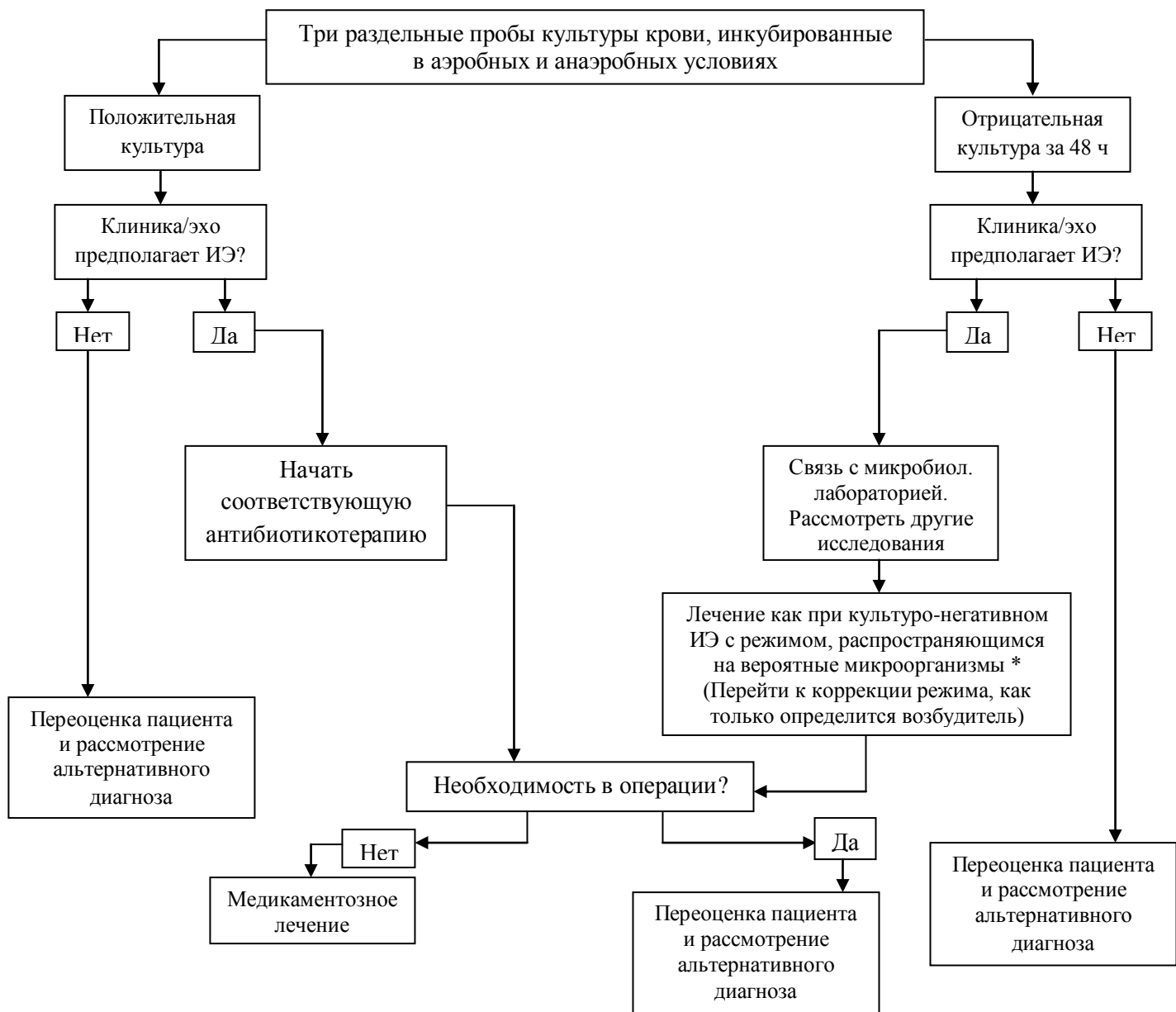


Рисунок 2 Микробиологическая диагностика культуро-положительного и культуро – негативного ИЭ

ИЭ – инфекционный эндокардит; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

*Если инфекция остается не идентифицированной, а пациент стабилен, рассматривается отмена антибиотика и повторное определение культуры крови.

3. Гистологические/иммунологические методы

Патогистологическое исследование резецированных тканей клапанов или эмболических фрагментов остается золотым стандартом диагностики ИЭ и может служить

руководством к антибактериальной терапии, если возбудитель может быть идентифицирован с помощью специальных красителей или иммуногистологических методов. Электронная микроскопия обладает высокой чувствительностью и может помочь охарактеризовать новые микроорганизмы, но это трудоемкий и дорогостоящий метод диагностики. *Coxiella burnetii* и виды *Bartonella* могут быть легко обнаружены серологическим тестированием с помощью непрямой иммунофлюоресценции или иммуноферментного анализа (ИФА), последние данные показывают аналогичную ценность для стафилококков [84]. Иммунологические анализы мочи могут позволить обнаружить продукты деградации микроорганизмов, с помощью этого метода был описан ИФА обнаружения видов *Legionella*. Включение этих методов в принятые диагностические критерии ждет перспективной валидации.

4. Методы молекулярной биологии

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет быстро и точно обнаружить редкие и не поддающиеся культивированию возбудители у больных с ИЭ [85]. Методика была проверена с помощью тканей клапанов пациентов, перенесших операцию по поводу ИЭ [86]. Хотя есть ряд преимуществ, в том числе высокая чувствительность, имеющиеся недостатки включают отсутствие надежных приложений ко всем образцам крови, риск загрязнения, ложно-негативные результаты из-за наличия ингибиторов ПЦР в клинических образцах, неспособность предоставить информацию об инфекционной чувствительности к антибактериальным препаратам и позитивные результаты, несмотря на стойкую клиническую ремиссию. Наличие положительных ПЦР при патогистологических исследованиях удаленных клапанов не является синонимом неудачи лечения, если культуры клапана не являются положительными. Действительно, положительная ПЦР может сохраняться в течение месяца после успешного искоренения инфекции [87, 88]. Усовершенствования (в том числе, наличие в реальном масштабе времени ПЦР и более широкого круга сравнения последовательностей генов) [89] и наличие других новых технологий [90] позволят избавиться от многих из этих недостатков, но результаты, по-прежнему, требуют осторожной интерпретации специалистом. Хотя положительная ПЦР была предложена в качестве основного диагностического критерия ИЭ [91], все же, кажется маловероятным, чтобы этот метод вытеснил определение культуры крови как главного диагностического инструмента. ПЦР отсеченных клапанов или эмболического материала должна проводиться у пациентов с отрицательными культурами крови, которые подвергаются операции клапанов или эмболэктомии.

Диагностические критерии и их ограничения

Критерии Duke [92], основанные на клинических, эхокардиографических и микробиологических результатах, обеспечивают высокую чувствительность и специфичность ($\approx 80\%$ в целом) диагностики ИЭ. Недавно были приняты изменения с учетом роли Ку – лихорадки (известной во всем мире как зоонозная инфекция, вызванная *Coxiella burnetii*), увеличения распространения стафилококковой инфекции, а также широкого использования ЧПЭ и, как следствие, так называемых измененных критериев Duke, рекомендуемых в настоящее время для диагностической классификации (Таблица 11) [93, 94].

Вместе с тем следует иметь в виду, что эти изменения ждут официального подтверждения и, что первоначальные критерии были изначально разработаны для выявления случаев ИЭ при эпидемиологических исследованиях и клинических испытаниях. Известные недостатки сохраняются, а клиническая оценка, по-прежнему, имеет важное значение, особенно в условиях, когда чувствительность модифицированных критериев снижена, например, при отрицательной культуре крови, при инфицировании протезированного клапана или электрода кардиостимулятора и при ИЭ правых отделов сердца [95] (особенно при внутривенном введении препаратов, у наркоманов).

Таким образом, эхокардиография и культура крови являются краеугольным камнем в диагностике ИЭ. ТТЭ должно проводиться в начале, но оба ТТЭ и ЧПЭ, в конечном счете, должны выполняться в большинстве случаев вероятного или определенного ИЭ. Критерии Duke являются полезными в определении ИЭ, но не заменяют клинические проявления.

Таблица 11 Модифицированные критерии Duke для диагностики инфекционного эндокардита *

Большие критерии	
Положительная культура крови при ИЭ:	
<ul style="list-style-type: none"> • Типичные микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из двух отдельно взятых культур крови: Viridans streptococci, Streptococcus bovis, группа НАСЕК, Staphylococcus aureus или внебольничный энтерококк при отсутствии первичного очага инфекции; или • Микроорганизмы, соответствующие ИЭ, полученные из стабильно положительной культуры крови: как минимум две положительные культуры крови из образцов крови, взятых с интервалом больше 12 часов или все три или больше 4-х отдельно взятых культур крови (с первым и последним образцом, полученным как минимум с интервалом в 1 час) • Единичная положительная культура крови при Coxiella burnnetti или титр антител IgG 1 фазы > 1:800 	
Признаки вовлечения эндокарда	
<ul style="list-style-type: none"> • Позитивная для ИЭ ЭХОКГ Вегетации – абсцесс – новая частичная несостоятельность протезированного клапана • Новая клапанная регургитация 	
Малые критерии	
<ul style="list-style-type: none"> • Предрасположенность: предрасполагающие сердечные состояния, использование инъектированных препаратов • Лихорадка: температура выше 38°C • Сосудистые явления: большие артериальные эмболии, септические легочные инфаркты, грибковые аневризмы, внутричерепные кровоизлияния, конъюнктивальные кровоизлияния, поражения Janeway • Иммунологические явления: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор • Микробиологические признаки: позитивная культура крови, но нет большого критерия или серологического признака активной инфекции с возбудителем, соответствующим ИЭ 	
Диагноз ИЭ определенный при наличии <i>2 больших критериев, или</i> <i>1 большого и 3 малых критериев, или</i> <i>5 малых критериев</i>	Диагноз ИЭ возможен при наличии <i>1 большого и 1 малого критерия, или</i> <i>3 малых критериев</i>
<p>* Адаптировано Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000; 30: 633-638 (94).</p>	

Ж. Прогностические оценки при поступлении

Частота госпитальной смертности больных ИЭ колеблется от 9,6 до 26%, но значительно отличается от пациента к пациенту [14, 68, 96 - 102]. Быстрое выявление пациентов с высоким риском смерти может дать возможность изменить течение этого заболевания и улучшить прогноз. Это также позволит выявить больных с наихудшим ближайшим прогнозом, которым будет полезна тщательная и последующая более агрессивная стратегия лечения (например, ургентная операция).

Прогноз ИЭ зависит от четырех основных факторов: характеристик пациента, наличия или отсутствия сердечных и несердечных осложнений, вида возбудителя и результатов эхокардиографии (Таблица 12). Риск у больных с левосторонним ИЭ был официально оценен в соответствии с этими показателями [96, 97]. Пациенты с сердечной недостаточностью (СН), перианнулярными осложнениями и/или стафилококковой инфекцией подвергаются самому высокому риску смерти и нуждаются в хирургическом вмешательстве в активной фазе заболевания [96]. Когда присутствуют эти три фактора, то риск достигает 79% [96]. Таким образом, эти пациенты должны находиться под тщательным контролем и направлены в хирургические центры. Высокая степень сочетанной заболеваемости, инсулин-зависимый диабет, сниженная функция левого желудочка, наличие инсульта также являются предикторами неблагоприятного исхода в стационаре [97 – 99, 102 - 104].

Таблица 12 Предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с ИЭ

Характеристики пациентов <ul style="list-style-type: none">• Пожилой возраст• ИЭПК• Инсулин – зависимый сахарный диабет• Сопутствующие заболевания (например, субтильность, предыдущие кардиоваскулярные, почечные или легочные заболевания)
Наличие осложнений ИЭ <ul style="list-style-type: none">• Сердечная недостаточность• Почечная недостаточность• Инсульт• Септический шок• Перианнулярные осложнения
Микроорганизмы <ul style="list-style-type: none">• <i>S. aureus</i>• Грибы• Грам-отрицательные бациллы Эхокардиографические результаты <ul style="list-style-type: none">• Перианнулярные осложнения• Тяжелая левосторонняя клапанная регургитация• Низкая фракция выброса ЛЖ• Легочная гипертензия• Большие вегетации• Тяжелая дисфункция протезированного клапана• Преждевременное закрытие митрального клапана и другие признаки повышенного диастолического давления

В настоящее время ≈50% пациентов подвергаются хирургическому вмешательству во время госпитализации [14, 100, 105, 106]. У пациентов, которые нуждаются в экстренном хирургическом вмешательстве, стойкая инфекция и почечная недостаточность являются предикторами летальности [107]. Как и ожидалось, больные с показаниями к

хирургическому вмешательству, которые не могут быть подвергнуты операции из-за чрезвычайно высокого хирургического риска, имеют наихудший прогноз [15].

Таким образом, прогностические оценки при поступлении можно проводить с помощью простых клинических, микробиологических и эхокардиографических параметров, и они должны применяться для выбора наилучшего терапевтического подхода.

3. Антибактериальная терапия: принципы и методы

Общие принципы

Успешное лечение ИЭ зависит от уничтожения инфекции антибактериальными препаратами. Оперативные вмешательства способствуют удалению инфицированных материалов и осушению абсцессов. Защитная реакция со стороны хозяина имеет незначительную помощь. Это объясняет, почему бактерицидные схемы как в экспериментах на животных, так и на людях, оказались более эффективными, чем бактериостатическая терапия [108, 109]. Бактерицидные аминогликозиды вступают во взаимодействие с ингибиторами клеточной стенки (β – лактамами и гликопептидами) и являются эффективными для сокращения продолжительности терапии (например, при инфицировании пероральными стрептококками) и эрадикации устойчивых микроорганизмов (например, *Enterococcus spp.*).

Одним из основных препятствий при медикаментозной эрадикации инфекции является бактериальная толерантность к антибиотикам. Толерантные возбудители не являются устойчивыми, т.е. они, сохраняют восприимчивость к лекарственному ингибированию роста, но могут избежать вызываемое приемом препаратов бактерицидное влияние, а размножение инфекции после прекращения лечения может возобновиться. Медленно растущие и дремлющие микробы отображают фенотипическую терпимость по отношению большинству препаратов (за исключением рифампицина). Они присутствуют в вегетациях и биопленке, например, при эндокардите протезного клапана (ЭПК), и, обуславливают необходимость длительного лечения (6 недель) для стерилизации инфицированного клапана сердца в полном объеме. Некоторые бактерии имеют мутации, делающие их устойчивыми как во время активного роста, так и в неподвижном состоянии (в фазе покоя). При устойчивых инфекциях комбинации бактерицидных препаратов являются более предпочтительными, чем монотерапия.

Лекарственная терапия ЭПК должна длиться дольше (по крайней мере, 6 недель), чем при эндокардите нативного клапана (ЭНК) (2-6 недели), а в остальной схеме лечения схожи, за исключением стафилококкового ЭПК, когда при наличии чувствительности антибактериальный режим должен включать рифампицин.

При ЭНК, когда возникает необходимость в операции по замене клапана на протезированный во время антибиотикотерапии, послеоперационный антибактериальный режим должен быть рекомендован для ЭНК, а не для ЭПК. В обоих случаях ЭНК и ЭПК, продолжительность лечения основывается на первый день эффективной антибактериальной терапии, а не на день операции. Новый полный курс лечения после операции должен начаться только в том случае, если культуры клапана являются положительными [109а], а выбор антибиотика основывается на восприимчивости последних изолированно выделенных бактерий.

Пенициллин-чувствительные пероральные стрептококки и стрептококки группы

D

Рекомендуемые режимы в отношении чувствительных стрептококков (МИК пенициллина $\leq 0,125$ мг/л) приведены в *Таблице 13* [3, 7, 110 - 112]. Частота излечения как ожидается, будет $> 95\%$. В неосложненных случаях краткосрочная 2-х недельная терапия может проводиться путем сочетания пенициллина или цефтриаксона с гентамицином или нетилмицином [113, 114]. Два последних исследования показали, что гентамицин и

нетилмицин можно дать один раз в сутки больным с ИЭ, вызванным чувствительными стрептококками и нормальной функцией почек. Цефтриаксон в монотерапии или в сочетании с гентамицином или нетилмицином назначается раз в день, что особенно удобно при амбулаторном лечении [113 - 115]. Пациенты с аллергией на β – лактамы должны получать ванкомицин. Тейкопланин был предложен в качестве альтернативы [3] и требует нагрузочных доз (6 мг/кг/12 ч в течение 3 дней), затем 6-10 мг/кг/сут. Нагрузка важна, потому что препараты связываются с сывороточными белками ($\geq 98\%$) и медленно проникают в вегетации [116]. Однако только ограниченные ретроспективные исследования показали их эффективность в лечении стрептококкового [117] и энтерококкового [118] ИЭ.

Пенициллин-устойчивые пероральные стрептококки и стрептококки группы D

Пенициллин-устойчивые пероральные стрептококки классифицируются как относительно резистентные (МИК 0.125-2 мг/л) и абсолютно резистентные (МИК > 2 мг/л). Однако некоторые руководства рассматривают МИК $> 0,5$ мг/л как абсолютную устойчивость [3, 7, 110]. Такие устойчивые стрептококки увеличиваются. Последняя большая коллекция докладов сообщила о $> 30\%$ относительно и абсолютно устойчивых *S. mitis* и *S. oralis* [118, 119]. И наоборот, $> 99\%$ всех стрептококков группы D остаются чувствительными к пенициллину. Принципы лечения пенициллин-устойчивых стрептококковых ИЭ основаны на ретроспективных сериях. Компиляция четырех из них, 47/60 (78%) больных лечились пенициллином G или цефтриаксоном в основном в сочетании с аминогликозидами, а некоторые либо монотерапией клиндамицином, либо аминогликозидами [120 - 123]. В большинстве случаев МИК пенициллина была ≥ 1 мг/л. Пятьдесят пациентов (83%) были вылечены, 10 (17%) - умерли. Смерть не была связана с толерантностью, а с основным состоянием пациентов [122]. Результаты лечения ЭНК и ЭПК были идентичны [121]. Следовательно, антибактериальная терапия устойчивых к пенициллину и пенициллин-чувствительных пероральных стрептококков, качественно аналогична (Таблица 13). Однако при пенициллин-устойчивых случаях лечение аминогликозидами может быть продлено до 3-4 недель, а краткосрочные режимы терапии не рекомендуются. Существует небольшой опыт с высоко – устойчивыми организмами (МИК > 4 мг/л) - в таких обстоятельствах может быть предпочтительным ванкомицин.

Таблица 13 Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного пероральными стрептококками и стрептококками группы Dа

Антибиотик	Дозы и способ введения	Продолжит. (недели)	Уровень достовер.
Штаммы, абсолютно чувствительные к пенициллину (МИК $< 0,125$ мг/л)			
Стандартное лечение			
Пенициллин G b <i>или</i>	12 – 18 млн. ЕД/день в/в в 6 дозах	4с	I B
Амоксицилли n d <i>или</i>	100-200 мг/кг/день в/в в 4-6 дозах	4с	I B
Цефтриаксон e	2 г/день в/в или в/м в 1 дозе Детские дозы: f Пенициллин G 200 000 ЕД/кг/день в/в в 4-6 отдельных дозах. Амоксициллин 300 мг/кг/день в/в в 4-6 равно разделанных дозах. Цефтриаксон 100 мг/кг/день в/в	4с	I B

	или в/м в 1 дозе.		
Двухнедельная терапия (g)			
Пенициллин G или	12 – 18 млн. ЕД/день в/в в 6 дозах	2	I B
Амоксициллин n d или	100-200 мг/кг/день в/в в 4-6 дозах	2	I B
Цефтриаксон e c	2 г/день в/в или в/м в 1 дозе	2	I B
Гентамицин m h или	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 дозе	2	I B
Нетилмицин	4-5 мг/кг/день в/в в 1 дозе Детские дозы: f Пенициллин G, амоксициллин и цефтриаксон как описано выше. Гентамицин 3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 дозе или 3 равно разделенных дозах.	2	I B
У пациентов с аллергией на β – лактамы			
Ванкомицин i	30 мг/кг/день в/в в 2 дозах Детские дозы: f Ванкомицин 40 мг/кг/день в/в в 2-3 равно разделанных дозах.	4c	I C
Штаммы относительно резистентные к пенициллину (МИК 0, 125 – 2 мг/л)			
Стандартное лечение			
Пенициллин G или	24 млн. ЕД/день в/в в 6 дозах	4c	I B
Амоксициллин n d c	200 мг/кг/день в/в в 4-6 дозах	4c	I B
Гентамицин m h или	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 дозе	2	
У пациентов с аллергией на β - лактамы			
Ванкомицин i c	30 мг/кг/день в/в в 2 дозах Детские дозы: f Как описано выше.	4c	I C
Гентамицин m h	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 дозе	2	
<p>a Смотрите текст для других видов стрептококков.</p> <p>b Предпочтительно у пациентов старше 65 лет или с нарушенной функцией почек.</p> <p>c 6-недельная терапия ЭПК.</p> <p>d или ампициллин в тех же дозах, что и амоксициллин.</p> <p>e предпочтительно для амбулаторного лечения.</p> <p>f Детские дозы не должны превышать взрослые дозировки.</p> <p>g Только при неосложненном ИЭ нативного клапана.</p> <p>h Почечная функция и сывороточные концентрации гентамицина должны</p>			

контролироваться раз в неделю. Когда дается однократная доза раз в день, предварительная доза (минимальная концентрация препарата) должна быть меньше 1 мг/л, а максимальная доза сывороточной концентрации (пиковая, через 1 час после инъекции) должна быть \approx 10-12 мг/л [112].

i Сывороточная концентрация ванкомицина должна достигать 10-15 мг/л в минимальной концентрации и 30-45 мг/л в максимальной дозе (пиковой концентрации через 1 час как завершится инфузия).

Streptococcus pneumoniae, β - гемолитический стрептококк (группы А, В, С и G)

ИЭ, вызванный *S. pneumoniae*, стал редким после введения антибиотиков. Его взаимосвязь с менингитом составляет до 30% случаев, которые требуют особого внимания при устойчивости к пенициллину [124]. Лечение пенициллин-чувствительных штаммов (МИК \leq 0,1 мг/л) аналогично лечению пероральных стрептококков (*Таблица 13*), за исключением использования краткосрочной 2-х недельной терапии, которая официально не исследована. То же самое относится и к пенициллин-резистентным штаммам (МИК $>$ 1 мг/л) без менингита. В случаях с менингитом, пенициллин следует избегать, поскольку он плохо проникает в спинномозговую жидкость, его следует заменить цефтриаксоном или цефотаксимом в виде монотерапии или в сочетании с ванкомицином [125].

ИЭ, вызванный стрептококками группы А, В, С или G, включая группу *S. milleri* (*S. constellatus*, *S. anginosus*, *S. intermedius*) – встречается относительно редко [126]. Стрептококки группы А восприимчивы к β -лактамам, в то время как другие серогруппы могут проявить резистентность. ИЭ, вызванный стрептококками группы В когда-то был связан с послеродовым периодом, но сейчас встречается повсеместно у взрослых пациентов, особенно среди пожилых. Стрептококки группы В, С, G и *S. milleri* образуют абсцессы и, в связи с этим могут потребовать вспомогательной операции [126]. При ЭПК В группы очень высокая летальность и рекомендуется оперативное лечение [127]. Антибиотикотерапия аналогична таковой при пероральных стрептококках (*Таблица 13*), за исключением не рекомендуемой краткосрочной терапии.

Питательный вариант стрептококков

Они вызывают ИЭ длительного течения, который связан с более высоким уровнем осложнений и неэффективностью лечения (до 40%) [128], возможно, обусловлен задержкой своевременной диагностики и терапии. Одно из недавних исследований сообщило о восьми случаях успешного лечения пенициллином G или цефтриаксоном в сочетании с гентамицином [129]. Семь пациентов с большими вегетациями ($>$ 10 мм) были прооперированы. Рекомендации по антибиотикам включают пенициллин G, цефтриаксон или ванкомицин в течение 6 недель в сочетании с аминогликозидами, по крайней мере, в первые 2 недели.

Staphylococcus aureus и коагулазо – негативные стафилококки

Staphylococcus aureus обычно ответственны за острый и разрушительный ИЭ, а КНС вызывают более длительные инфекции клапанов (за исключением *S. lugdunensis* и некоторых случаев *S. saprofitis*) [130, 131]. В *Таблице 14* отражены рекомендации по лечению метициллин-чувствительных и метициллин-резистентных ИЭ, нативного и протезированного клапанов, вызванных *S. aureus* и КНС.

Следует отметить, что эффективность дополнительного назначения аминогликозидов при ИЭ, вызванном золотистым стафилококком, официально не продемонстрирована [132, 133]. При ЭНК они назначаются в течение первых 3-5 дней лечения, а при ЭПК их применение рекомендуется в течение первых 2-х недель. Краткосрочная (2 недели) и пероральная терапия разработаны для лечения неосложненного правостороннего ИЭ, но для левостороннего ИЭ эти режимы являются недействительными.

Таблица 14 Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного *Staphylococcus spp.*

Антибиотик	Дозы и способ введения	Продолжительность (недели)	Уровень достоверности
Нативные клапаны			
Метициллин - чувствительные стафилококки:			
(Флу)клоксациллин или	12 г/день в/в в 4 - 6 дозах	4-6	I B
Оксациллин с			
Гентамицином а	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах Детские дозы: в Оксациллин или (флу)клоксациллин 200 мг/кг/день в/в в 4-6 равно отдельных дозах. Гентамицин 3 мг/кг/день в/в или в/м в 3 равно разделенных дозах.	3-5 дней	
Пациенты с аллергией на пенициллин или метициллин – резистентные стафилококки:			
Ванкомицин с с	30 мг/кг/день в/в в 2 дозах	4-6	I B
Гентамицином а	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах Детские дозы: в Ванкомицин 40 мг/кг/день в/в в 2-3 равно разделенных дозах.	3-5 дней	
Протезированные клапаны			
Метициллин – чувствительные стафилококки:			
(Флу)клоксациллин или	12 г/день в/в в 4 - 6 дозах	≥ 6	I B
Оксациллин с		≥ 6	
Рифампицином d и	1200 мг/день в/в или перорально в 2 дозах	2	
Гентамицином e	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах Детские дозы: в Оксациллин или (флу)клоксациллин как описано выше. Рифампицин 20 мг/кг/день в/в или перорально в 3 равно разделенных дозах.		
Пациенты с аллергией на пенициллин и метициллин – резистентные стафилококки:			
Ванкомицин с с	30 мг/кг/день в/в в 2 дозах	≥ 6	I B

Рифампицином d и	1200 мг/день в/в или перорально в 2 дозах	≥ 6	
Гентамицином e	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах Детские дозы: b Как описано выше.	2	

a Дополнительное назначение гентамицина официально продемонстрировано не было. Его использование связано с повышенной токсичностью и, поэтому необязательно.

b Детские дозы не должны превышать взрослые.

c минимальные сывороточные концентрации ванкомицина должны достичь 25-30 мг/л.

d Рифампицин увеличивает печеночный метаболизм варфарина и других препаратов. Предполагается, что рифампицин играет особую роль при инфицировании протезных устройств, поскольку способствует эрадикации бактерий при имплантированных инородных материалах [135]. Рифампицин должен быть всегда использован в сочетании с другими эффективными противостафилококковыми препаратами, чтобы минимизировать риск развития резистентных мутаций.

e Хотя клинический эффект гентамицина не был продемонстрирован, его использование, по-прежнему, рекомендуется при ЭПК. Функцию почек и сывороточные концентрации гентамицина следует контролировать раз в неделю (два раза в неделю у больных с почечной недостаточностью). Когда препарат назначается в три приема, минимальная концентрация должна быть <1 мг/л, а максимальная (пиковая, через 1 час после инъекции)- 3-4 мг/л [112].

ЭПК, вызванные золотистым стафилококком имеют очень высокий риск смертности (> 45%) [134] и часто требуют скорейшей замены клапана. Другие различия по сравнению с ЭНК включают общую продолжительность лечения, дополнительное длительное назначение аминогликозидов и добавление рифампицина. Использование последних основано на их эффективности в лечении инфицированных ортопедических протезов [135] (в сочетании с фторхинолонами) и в предотвращении повторного инфицирования сосудистых протезов [136]. Добавление рифампицина в терапию стафилококковых ЭПК является стандартной практикой, хотя уровень доказательности недостаточен, а лечение может быть связано с микробной резистентностью, гепатотоксичностью и взаимодействием препаратов [137].

Метициллин- и ванкомицин – резистентные стафилококки

Метициллин – резистентные золотистые стафилококки (МРЗС) продуцируют плазмo-связывающий белок (ПСБ) 2А низкого сродства, который обладает перекрестной резистентностью к большинству β-лактамов. Они, как правило, устойчивы ко многим антибиотикам, за исключением только ванкомицина, используемого для лечения тяжелых инфекций. Однако ванкомицин – промежуточное звено *S. aureus* (средней чувствительности, ВПЗС) (МИК 4-16 mg/L) и гетеро ВПЗС (МИК ≤ 2 mg/L, но с субпопуляциями (колониями), растущими при более высоких концентрациях) появились во всем мире и связаны с неудачами в лечении ИЭ [138]. Кроме того, в последние годы у инфицированных больных были выделены высоко ванкомицинорезистентные штаммы золотистого стафилококка, что требует новых подходов к лечению. Новый липопептид даптомицин (6 мг/кг/сут в/в) недавно был одобрен для лечения бактериемией *S. aureus* и правостороннего ИЭ [139]. Наблюдательные исследования показывают, что даптомицин также может быть рассмотрен при левостороннем ИЭ и может преодолеть резистентность к метициллину и ванкомицину [140]. Однако окончательные точные исследования отсутствуют. Важно отметить, что даптомицин должен вводиться в соответствующих дозах, чтобы избежать развития последующей резистентности [139, 141]. Другие варианты включают новые β-лактамы с относительно хорошим аффинитетом к ПСБ2А, хинупристин-дальфопристин без или с β-лактамами [142, 143], β-лактамы плюс оксазолидины [144] и β-лактамы плюс ванкомицин [145]. Такие случаи требуют совместного лечения со специалистом по инфекционным заболеваниям.

Enterococcus spp.

Энтерококковый ИЭ в первую очередь вызывается фекальным Enterococcus (90% случаев), реже - Enterococcus faecium и другими видами. Они представляют две главные проблемы. Во-первых, энтерококки очень устойчивы к бактерицидным антибиотикам, и их эрадикация требует длительного применения (до 6 недель) синергической бактерицидной комбинации ингибиторов клеточных стенок с аминогликозидами (Таблица 15). Во-вторых, они могут быть устойчивы ко многим лекарственным препаратам, в том числе аминогликозидам, β -лактамам (через модификации ПСБ5 и иногда β -лактамаз) и ванкомицину [146].

Таблица 15 Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, вызванного Enterococcus spp.

Антибиотик	Дозы и способ введения	Продолжительность (недели)	Уровень достоверности
β-лактамы и гентамицин чувствительные штаммы (для резистентных отдельно см. a,b,c)			
Амоксициллин с	200 мг/кг/день в/в в 4 - 6 дозах	4-6 d	I B
Гентамицином е	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах Детские дозы: f Амоксициллин 300 мг/кг/день в/в в 4-6 равно отдельных дозах. Гентамицин 3 мг/кг/день в/в или в/м в 3 равно разделенных дозах.	4 – 6 d	
ИЛИ			
Ампициллин с	200 мг/кг/день в/в в 4 – 6 дозах	4-6 d	I B
Гентамицином е	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах Детские дозы: f Ампициллин 300 мг/кг/день в/в в 4 – 6 равно разделенных дозах. Гентамицин как описано выше.	4 - 6	
ИЛИ			
Ванкомицин г с	30 мг/кг/день в/в в 2 дозах	6	I B
Гентамицином е	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах Детские дозы: f Ванкомицин 40 мг/кг/день в/в в 2-3 равно разделенных дозах. Гентамицин как описано выше.	2	
<p>а Высокая резистентность к гентамицину (МИК > 500 мг/л): если чувствительны к стрептомицину, то замените гентамицин на стрептомицин 15 мг/кг/день в двух равно разделенных дозах (I, A). Либо примените более длительный курс β – лактамной терапии. При устойчивости к гентамицину E. faecalis [148] недавно была предложена комбинация ампициллина с цефтриаксоном (IIa, B).</p> <p>б резистентность к β-лактамам: (i) если вследствие синтеза β-лактамов, ампициллин замените на ампициллин-сульбактам или амоксициллин на амоксициллин-клавуланат (I, C); (ii) если в результате нарушений ПСБ5, то используйте режимы, основанные на ванкомицине.</p> <p>с Мультирезистентность к аминогликозидам, β-лактамам и ванкомицину: предложенные альтернативы (i) плюс линезолид 2 \times 600 мг/день в/в или перорально в течение 8 недель (IIa, C) (мониторирование гематологической токсичности), (ii) квинопристин – дафопристин 3 \times 7.5 мг/кг/день в течение 8 недель (IIa,</p>			

С), (iii) β-лактаманная комбинация, включающая имипинем плюс ампициллин или цефтриаксон плюс ампициллин в течение ≥ 8 недель (IIb, С).

d у пациентов с симптомами и ЭПК больше 3 месяцев рекомендуется 6-недельная терапия.

e Контроль сывороточного уровня аминогликозидов и почечной функции как показано в *Таблице 13*.

f Детские дозы не должны превышать взрослые.

g у пациентов с аллергией на β-лактамы. Контроль сывороточной концентрации ванкомицина как показано в *Таблице 13*.

Абсолютно пенициллин-устойчивые штаммы (МИК пенициллина ≤ 8 мг/л) лечатся пенициллином G или ампициллином (или амоксициллином) в сочетании с гентамицином. Ампициллин (или амоксициллин) может быть более предпочтительными, поскольку его МИК в среднем в 2 - 4 раза ниже. Длительный курс гентамицина требует регулярного контроля сывороточного уровня препаратов, функции почек и вестибулярного аппарата. В одном из исследований сообщается об успешном коротком курсе назначения аминогликозидов (2-3 недели) у 74 (81%) из 91 эпизода энтерококкового ИЭ [147]. Такой вариант возможен в тех случаях, когда длительное лечение ограничивается токсичностью.

Высокая резистентность к гентамицину является частым явлением при *E. faecalis* и *E. faecium* [146]. МИК аминогликозидов составляет > 500 мг/л и связана с потерей бактерицидного синергизма с ингибиторами клеточной стенки, поэтому в таких случаях аминогликозиды не следует применять. Стрептомицин в таких случаях может сохранять активность и быть полезной альтернативой. Недавно была описана комбинация препаратов против гентамицин – резистентных *E. faecalis* – сочетание ампициллина и цефтриаксона [148], которое обладает синергизмом, дополнительно ингибируя ПСБ. В противном случае должны быть рассмотрены более длительные курсы β-лактамов или ванкомицина.

Резистентность к β-лактамам и ванкомицину в основном наблюдаются у *E. faecium*. Двойная резистентность является редкостью, β-лактамы могут быть использованы против ванкомицин-устойчивых штаммов, и наоборот. Различные результаты получены при лечении хинупристина-дальфопристином, линезолидом, даптомицином и тигециклином. Опять-таки, эти ситуации требуют консультации специалиста по инфекционным болезням.

Грам-отрицательные бактерии

1. Группа НАСЕК

Грам - отрицательные бактерии группы НАСЕК являются редкими и нуждаются в специализированном исследовании. Так как они растут медленно, стандартные тесты по определению МИК для интерпретации могут быть трудны. Некоторые бациллы группы НАСЕК продуцируют β-лактамазы, и поэтому ампициллин уже не является препаратом первой линии. И наоборот, они чувствительны к цефтриаксону, другим цефалоспорином третьего поколения и фторхинолонам; стандартное лечение – это цефтриаксон 2 г/сут в течение 4 недель. Если они не синтезируют β-лактамазы, то используется комбинация внутривенного ампициллина (12 г/день в/в в четырех или шести дозах) с гентамицином (3 мг/кг/день, разделенное на две или три дозы) в течение 4 недель. Ципрофлоксацин (2×400 мг/день в/в или 1000 мг/день перорально) является менее хорошо проверенным вариантом [149, 150].

2. Другие бактерий, не относящиеся к группе НАСЕК

Международное общество специалистов по эндокардиту (МОСЭ), сообщило о 49/2761 (1,8%) случаях ИЭ, вызванных грам-отрицательными бактериями, не относящимися к группе НАСЕК [151]. Рекомендованное лечение включает раннее хирургическое лечение плюс длительную (> 6 недель) терапию бактерицидной комбинацией β-лактамов и аминогликозидов, иногда с дополнительным назначением фторхинолонов или котримоксазола. Могут быть полезны бактерицидные тесты *in vitro* и контроль сывороточной концентрации антибиотиков. Из-за редкости и тяжести течения таких ИЭ, такие состояния должны лечиться с участием специалиста по инфекционным болезням.

Культуро – негативный инфекционный эндокардит

Основные причины КНИЭ описаны в разделе Е [152]. Способы лечения представлены в Таблице 16 [153].

Таблица 16 Антибактериальная терапия культуро-негативного инфекционного эндокардита

Возбудитель	Предложенная терапия а	Исходы лечения
Brucella spp.	Доксициклин (200 мг/24 часа) <i>плюс</i> Контримоксазол (960 мг/12 часов) <i>плюс</i> Рифампицин (300 – 600 мг/24 часа) в течение > 3 месяцев b перорально	Лечение является успешным при титре антител < 1:60
Coxiella burnetii (возбудитель Ку-лихорадки)	Доксициклин (200 мг/24 часа) <i>плюс</i> Гидроксихлорохин (200 – 600 мг/24 часа) с перорально <i>или</i> Доксициклин (200 мг/24 часа) <i>плюс</i> Фторхинолон (Офлоксацин, 400 мг/24 часа) перорально (курс лечения > 18 месяцев)	Лечение является успешным при титре IgG I противофазы < 1:200, а титр IgA и IgM < 1:50
Bartonella spp.	Цефтриаксон (2 г/24 часа) или Ампициллин (или Амоксициллин) (12 г/24 часа) в/в <i>или</i> Доксициклин (200 мг/24 часа) перорально в течение 6 недель <i>плюс</i> Гентамицин (3 мг/24 часа) или Нетилмицин в/в (3 недели) d	Ожидаемый успех лечения составляет $\geq 90\%$
Legionella spp.	Эритромицин (3 мг/24 часа) в/в в течение 2 недель, затем перорально в течение 2 недель, <i>плюс</i> Рифампицин (300 – 1200 мг/24 часа) или Ципрофлоксацин (1,5 г/24 часа) перорально в течение 6 недель	Квинолоны из-за высокой чувствительности вероятно должны быть включены.
Mycoplasma spp.	Последние фторхинолоны e (лечение > 6 месяцев)	Оптимальное лечение не известно.
Tropheryma whipplei f (возбудитель болезни Уиппла)	Котримоксазол Пенициллин G (1,2 млн/24 часа) и Стрептомицин (1 г/24 часа) в/в в течение 2 недель, затем Котримоксазол перорально в течение 1 года <i>или</i> Доксициклин (200 мг/24 часа) <i>плюс</i> Гидроксихлорохин (200 – 600 мг/24 часа) с перорально в течение ≥ 18 месяцев	Длительная терапия, оптимальная продолжительность неизвестна

Модифицировано от Brouqui and Raoult [153].
Adapted from Brouqui and Raoult.

а Вследствие отсутствия больших серий исследований, оптимальная продолжительность лечения ИЭ, вызванного этими возбудителями не известна. Представленные сроки лечения основаны на отдельных клинических докладах.

б Дополнительное назначение стрептомицина (15 мг/кг/24 часа в 2 дозах) в течение первой недели является дополнительным.

с Доксициклин плюс гидроксихлорохин (с контролем сывороточной концентрации гидроксихлорохина по эффективности превосходит один доксициклин и доксициклин + фторхинолон.

д Сообщено о нескольких терапевтических режимах, включающих аминопенициллины и цефалоспорины в комбинации с аминогликозидами, доксициклином, ванкомицином и фторхинолонами. Дозы как при стрептококковом и энтерококковом ИЭ (*Таблицы 13 и 15*) [383, 384].

е Более новые фторхинолоны эффективнее, чем цiproфлоксацин в отношении внутриклеточных возбудителей таких как *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.*, and *Chlamydia spp.*

ф Лечение ИЭ Уиппла остается высоко эмпирическим. Успехи были сообщены при длительном (> 1 года) лечении котримоксазолом. Интерферон – γ играет защитную роль при внутриклеточных инфекциях и предложен в качестве вспомогательной терапии при болезни Уиппла [385, 386].

Грибы

Грибы чаще всего встречаются при ЭПК и ИЭ у иммунодефицитных, ослабленных пациентов. Преобладают *Candida spp.* и *Aspergillus*, последнее приводит к КНИЭ. Смертность очень высока (больше 50%), а лечение требует назначения удвоенной противогрибковой терапии и замены клапана [154]. Большинство случаев грибкового ИЭ лечится различными формами амфотерицина В без или с азолами, хотя недавние сообщения описывают случаи успешного лечения с помощью нового ехинокандина каспофунгином [155, 156]. Супрессивная терапия пероральными азолами часто назначается на длительный период, а иногда и на всю жизнь.

Эмпирическая терапия

Лечение ИЭ должно быть начато незамедлительно. Три забора крови с 30 минутным интервалом должно быть получено до начала антибиотикотерапии [157]. Первоначальный выбор эмпирического лечения зависит от нескольких положений:

(I) получал ли пациент предварительную антибактериальную терапию или нет;

(II) инфекция развилась на нативном или протезированном клапане (и если да, то когда была проведена операция (ранний или поздний ЭПК);

(III) знание местной эпидемиологической обстановки, особенно относительно резистентности к антибиотикам и специфичных подлинных культуро-негативных возбудителей (*Таблица 16*).

Предлагаемые режимы приведены в *Таблице 17*. Антибактериальные режимы лечения ЭНК и позднего ЭПК должны охватывать стафилококки, стрептококки, группу НАСЕК и *Bartonella spp.* Ранние режимы терапии ЭПК должны охватывать метициллин устойчивых стафилококков, а в идеале и группу не-НАСЕК грамотрицательных патогенных микроорганизмов.

Таблица 17 Предложенные антибактериальные режимы при первичном эмпирическом лечении инфекционного эндокардита (до или без идентификации возбудителя)

Антибиотик	Дозы и способ введения	Продолжит. (недели)	Уровень достовер.	Комментарии
Нативные клапаны				

Ампициллин – сульбактам, или	12 г/день в/в в 4 дозах	4-6	П в С	Пациенты с культуро-негативным ИЭ должны лечиться с участием специалиста по инфекционным болезням
Амоксициллин – клавуланат, с	12 г/день в/в в 4 дозах	4 - 6	П в С	
Гентамицином е	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах	4 - 6		
Ванкомицин в с	30 мг/кг/день в/в в 2 дозах	4 - 6	П в С	У пациентов с толерантностью к β-лактамам
Гентамицином а с	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах	4 - 6		
Ципрофлоксацином	1000 мг/день перорально в 2 дозах или 800 мг/день в/в в 2 дозах	4 - 6		Ципрофлоксацин неактивен в отношении <i>Bartonella spp.</i> . Дополнительное назначение доксициклина (см. Табл. 16) является выбором при подозрении на <i>Bartonella spp.</i> ИЭ
Протезированные клапаны (ранний ИЭ, < 12 месяцев после операции)				
Ванкомицин в с	30 мг/кг/день в/в в 2 дозах	6	П в С	Если нет клинического ответа, то должны быть рассмотрены оперативное лечение и возможность расширения антибактериального спектра по отношению к грамм – отрицательным бактериям
Гентамицином а с	3 мг/кг/день в/в или в/м в 2 или 3 дозах	2		
Рифампицином	1200 мг/день перорально в 2 дозах			
Протезированные клапаны (поздний ИЭ, ≥ 12 месяцев после операции)				
Как при ИЭ нативных клапанов				

а, в Контроль дозы гентамицина и ванкомицина как в Таблице 13 и 14.

Амбулаторная парентеральная антибактериальная терапия инфекционного эндокардита

Амбулаторная парентеральная антибактериальная терапия (АПАТ) инфекционного эндокардита в США применяется более, чем у 250 000 пациентов в год [158]. При ИЭ АПАТ должна использоваться для консолидации антибактериальной терапии и контроля за серьезными инфекционными осложнениями (например, перикалапанные абсцессы, острая сердечная недостаточность, септические эмболии и инсульт). В ходе антибиотикотерапии могут быть выделены две различные фазы: первый важнейший этап (первые 2 недели терапии), при которой АПАТ имеет ограниченные показания, и второй - фаза продолжения (после 2 недель терапии), когда может проводиться АПАТ. В Таблице 18 обобщены основные вопросы по применению АПАТ ИЭ [159]. Материально - технические вопросы имеют большое значение, требуют от пациентов и персонала обучения по обеспечению выполнения, мониторинга эффективности, побочных эффектов, парамедицинской и социальной поддержки, а также доступности медицинской помощи. Если возникают проблемы, пациент должен быть направлен к квалифицированному медицинскому штату, ознакомленному с ситуацией, а не в неизвестное отделение скорой помощи. В этих условиях, АПАТ проводится одинаково хорошо, независимо от возбудителя и клинического контекста [160, 161].

Таблица 18 Критерии, которые определяют пригодность амбулаторной парентеральной антибактериальной терапии (АПАТ) инфекционного эндокардита

Фаза лечения	Рекомендации по применению
Критическая фаза (0-2 недели)	В эту фазу происходят осложнения. В эту фазу предпочтительно стационарное лечение. АПАТ рассматривается при: пероральных стрептококках, стабильном состоянии пациента, отсутствии осложнений
Фаза продолжения (больше 2 недель)	АПАТ рассматривается при стабильном состоянии. АПАТ не рассматривается при сердечной недостаточности, подозрении на проявления ИЭ, неврологические признаки или нарушение функции почек
Bartonella spp.	Культура крови, серология, культура, иммуногистология и ПЦР хирургического материала
Важно при АПАТ	Информирование пациента и медицинского штата. Регулярные обследования после выписки (мед. сестры 1/день, врач – 1-2/нед)

Адаптировано от Andrews and von Reyn [159].

И. Осложнения и показания к оперативному лечению при инфекционном эндокардите левостороннего нативного клапана

Часть 1. Показания и оптимальные сроки проведения операции

Хирургическое лечение используется примерно у половины пациентов с ИЭ из-за серьезных осложнений [79]. Причины для рассмотрения раннего оперативного лечения в активной фазе, т.е., когда пациент продолжает получать лечение антибиотиками, заключаются в стремлении избежать прогрессирования СН и необратимых структурных нарушений, вызываемых тяжелой инфекцией и предотвращении системных эмболий [7, 98, 162 - 165]. С другой стороны, хирургическое лечение в активной фазе болезни связано со значительным риском. Хирургическое вмешательство оправдано у пациентов с факторами

высокого риска, которые возмозможность излечения антибиотиками делают маловероятной, у пациентов, которые не имеют сопутствующих заболеваний или осложнений, ухудшающих перспективу выздоровления. Возраст сам по себе не является противопоказанием для операции [166].

Заблаговременная консультация кардиохирурга рекомендуется с целью определения лучшего терапевтического подхода. Идентификация пациентов, нуждающихся в ранней операции, часто затруднена. Каждый случай должен быть индивидуализирован и все факторы, связанные с повышенным риском, определены на момент установления диагноза. Часто необходимость операции будет зависеть от сочетания нескольких факторов риска [165].

В некоторых случаях, хирургическое вмешательство должно быть выполнено на экстренной (в течение 24 ч) или срочной (в течение нескольких дней) основе, независимо от продолжительности от лечения антибиотиками. В других случаях, хирургическое вмешательство может быть отложено, чтобы до проведения плановой хирургической процедуры в течение 1 или 2 недель пациент мог получить лечение антибиотиками и находиться под тщательным клиническим и эхокардиографическим наблюдением [165, 167].

Тремя основными показаниями к ранней хирургии ИЭ являются СН, неконтролируемая инфекция и профилактика эмболических событий (Таблица 19).

Таблица 19 Показания и время для операции при левостороннем ИЭ нативного клапана

Рекомендации: показания к операции	Время*	Класс а	Уровень b
А – СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ			
Аортальный или митральный ИЭ с тяжелой острой регургитацией или клапанной обструкцией, вызывающий рефрактерный легочный отек или кардиогенный шок	неотложное	I	B
Аортальный или митральный ИЭ с фистулой в камеры сердца или перикард, вызывающий рефрактерный легочный отек или шок	неотложное	I	B
Аортальный или митральный ИЭ с тяжелой острой регургитацией или клапанной обструкцией или персистирующей сердечной недостаточностью или эхокардиографическими признаками низкой гемодинамической толерантности (раннее митральное закрытие или легочная гипертензия)	срочное	I	B
Аортальный или митральный ИЭ с тяжелой регургитацией или без СН	плановое	II а	B
Б – НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ ИНФЕКЦИЯ			
Локальная неконтролируемая инфекция (абсцесс, псевдоаневризма, фистула, большие вегетации)	срочное	I	B
Персистирующая лихорадка и позитивные культуры крови > 7 – 10 дней	срочное	I	B
Инфекция, вызванная грибами или мультирезистентными микроорганизмами	срочное/ плановое	I	B
В – ПРОФИЛАКТИКА ЭМБОЛИЙ			
Аортальный или митральный ИЭ с большими	срочное	I	B

вегетациями (> 10 мм), приводящими к одному или более эмболическим эпизодам несмотря на соответствующую антибактериальную терапию			
Аортальный или митральный ИЭ с большими вегетациями (> 10 мм) и другими предикторами осложненного течения (сердечная недостаточность, персистирующая инфекция, абсцесс)	срочное	I	C
Выявление очень больших вегетаций (> 15 мм)#	срочное	II b	C
<p>а Классы рекомендаций. б Уровень достоверности * Срочная операции: операции проводятся в течение 24 часов, срочная операция: в течение нескольких дней, плановая операции, как минимум, после 1 или 2 недель антибактериальной терапии. # Операция может быть более предпочтительной, если процедура сохранения нативного клапана является возможным</p>			

Сердечная недостаточность

1. Сердечная недостаточность при инфекционном эндокардите

СН является наиболее частым осложнением ИЭ и представляет собой наиболее частое показание к хирургическому вмешательству при ИЭ [79]. СН в целом наблюдается в 50-60% случаев и при ИЭ, затрагивающем аорту встречается чаще (29%), чем при ИЭ митрального клапана (20%) [7]. СН может быть вызвана тяжелой недостаточностью аортального или митрального клапана, внутрисердечной фистулой или, реже, клапанной обструкцией, когда большая вегетация частично прикрывает отверстие клапана.

Наиболее характерным поражением, ведущим к СН при ИЭНК является деструкция клапана, вызывающая острую регургитацию [92], которая может возникнуть в результате разрыва митральной хорды, разрыва створки (молотящая створка), перфорации створки или вмешательством вегетаций в закрытие створок. Особенная ситуация – это вторичная инфекция [168] передней створки митрального клапана связанная с первичным ИЭ аорты с аортальной регургитацией. Последующее образование аневризмы на предсердной части митральной створки впоследствии может привести к митральной перфорации.

Клинические проявления СН могут включать серьезное затруднение дыхания, отек легких и кардиогенный шок. При первичном и последующем обследовании в дополнение к клиническим данным решающее значение имеет ТТЭ. При ИЭ с острой регургитацией скорости регургитирующего потока часто снижены, а время замедления укорочено, в то время как давление в левом предсердии (регургитация митрального клапана) или левом желудочке (аортальная регургитация) быстро уравнивается. Размеры полостей, как правило, нормальные. Перфорация клапана, вторичные митральные поражения и аневризмы лучше определяются с помощью ЧПЭ [169, 170]. Подозрение на обструкцию клапана возникает в результате повышения трансклапанного градиента при ТТЭ. Эхокардиография имеет также большое значение при гемодинамической оценке клапанных дисфункций, измерении давления в легочной артерии, а также оценке и контроле систолической функции левого желудочка, давления заполнения левого и правого отделов сердца [171, 172]. Мозговой натрийуретический пептид (NT-pro BNP, МНП) может использоваться для диагностики и контроля СН при ИЭ [173].

СН может прогрессировать от легкой до тяжелой во время лечения, а две трети этих случаев происходит во время активной фазы болезни [7]. Переход от умеренной к тяжелой СН является наиболее важным прогностическим фактором госпитальной и 6-месячной смертности [7, 68, 98, 174, 175].

2. Показания и сроки проведения операции при инфекционном эндокардите, осложненном сердечной недостаточностью (Таблица 19)

У большинства пациентов с ИЭ [7] наличие СН является показанием к операции и является главным показанием к срочной операции [105, 165]. Хирургическое вмешательство показано пациентам с СН, развившейся вследствие тяжелой аортальной или митральной недостаточности, внутрисердечных свищей или обструкции клапана, вызванной вегетациями. Операция также показана больным с тяжелой острой аортальной или митральной регургитацией без клинических проявлений СН, но с эхокардиографическими признаками повышенного конечного диастолического давления в левом желудочке (преждевременное закрытие митрального клапана), высокого давления в левом предсердии, умеренной или тяжелой легочной гипертензии.

Операция должна быть выполнена в срочном порядке, независимо от статуса инфекции, когда, несмотря на медикаментозное лечение, пациенты находятся в состоянии стойкого отека легких и кардиогенного шока. Операция должна быть проведена в срочном порядке, когда СН является менее тяжелой. У больных с хорошей переносимостью тяжелой клапанной недостаточности и без каких-либо других причин для операции, рекомендуется медикаментозное лечение антибиотиками под строгим клиническим и эхокардиографическим наблюдением. Впоследствии операция должна быть рассмотрена после излечения ИЭ, в зависимости от переносимости клапанного поражения и в соответствии с рекомендациями Руководства ESC по ведению больных с клапанной болезнью сердца [176].

Таким образом, СН является наиболее частым и серьезным осложнением ИЭ. Без серьезных сопутствующих заболеваний, наличие СН является ранним показанием к операции у больных с ИЭНК.

Неконтролируемые инфекции

Неконтролируемая инфекция является второй наиболее частой причиной для операции [79] и включает персистирующую инфекцию (>7-10 дней), инфекцию, связанную с резистентными микроорганизмами и локальную неконтролируемую инфекцию.

1. Персистирующая инфекция

Сохраняющаяся лихорадка является частой проблемой, наблюдаемой при лечении ИЭ. Обычно температура нормализуется в течение 5-10 дней под воздействием специфической антибактериальной терапии. Сохранение лихорадки может быть связано с несколькими причинами, в том числе недостаточная антибактериальная терапия, устойчивые микроорганизмы, инфицированные системы, локально неконтролируемые инфекции, эмболические осложнения или экстракардиальные инфекции, а также побочные действия антибиотиков [3]. Ведение сохраняющейся лихорадки включает в себя замену внутривенных систем, повторные лабораторные исследования, культуру крови, эхокардиографию и исследования при поиске внутрисердечной или экстракардиальной инфекции.

2. Перикалапная дилатация при инфекционном эндокардите

Перикалапная дилатация является наиболее частой причиной возникновения неконтролируемой инфекции, ассоциируется с плохим прогнозом и высокой вероятностью необходимости в хирургическом вмешательстве. К перикалапным осложнениям относятся образование абсцессов, псевдоаневризм и фистул (Таблица 9) [177, 178].

Околочлапанный абсцесс чаще встречается при ИЭ аорты (10-40% при ЭНК) [3, 179 - 181] и очень часто при ЭПК (56-100%) [3, 7]. При митральном ИЭ перикалапные абсцессы обычно расположены постериорально или латерально [182]. При аортальном ИЭ перикалапная дилатация наиболее часто встречается при митрально – аортальном межклапанном фиброзе [183]. Серийные эхокардиографические исследования показали, что формирование абсцесса является динамичным процессом, начиная утолщения стенок корня

аорты и распространяясь до развития фистул [184]. В одном из исследований, наиболее важными факторами риска развития осложнений были протезированный клапан, аортальная локализация и инфицирование КНС [181].

Псевдоаневризмы и фистулы являются серьезными осложнениями ИЭ и часто связаны с очень тяжелыми клапанными и периклапанными повреждениями [185 - 188]. Сообщается, что частота образования фистул при ИЭ будет составлять 1,6%, а *S. aureus* является наиболее частой причиной этого осложнения (46%) [188]. Несмотря на высокую частоту операций в этой группе (87%), госпитальная смертность остается высокой (41%) [186 - 188]. Другие осложнения, связанные с широким распространением инфекции являются менее частыми, и могут включать дефект межжелудочковой перегородки, третью степень атриовентрикулярной блокады и острый коронарный синдром [177, 178, 189].

Периклапанное расширение должно подозреваться в случаях стойкой необъяснимой лихорадки или новых эпизодов атриовентрикулярной блокады. В последующем ЭКГ должна проводиться часто, особенно при аортальном ИЭ. ЧПЭ является методом выбора для диагностики и последующего наблюдения за всеми периклапанными осложнениями, в то время как чувствительность ТТЭ составляет < 50% (см. раздел E) [179 - 183]. Действительно, периклапанное расширение часто обнаруживается при систематической ЧПЭ. Однако мелкие абсцессы могут быть пропущены, даже при использовании ЧПЭ, особенно при митральной локализации, когда есть сопутствующая кольцевая кальцификация [74].

3. Показания и сроки проведения операции при наличии неконтролируемой инфекции при инфекционном эндокардите (Таблица 19)

Персистирующая инфекция

В некоторых случаях ИЭ для эрадикации инфекции одних антибиотиков недостаточно. Операция показана, когда лихорадка и положительные культуры крови сохраняются в течение нескольких дней (> 7-10 дней), несмотря на соответствующий антибактериальный режим и, когда экстракардиальные абсцессы (селезеночные, позвоночные, церебральные или почечные) и другие причины лихорадки исключены.

Признаки локально неконтролируемой инфекции

К ним относятся увеличение размера вегетации, формирование абсцессов, ложных аневризм или образование фистулы [186, 190, 191]. Также обычно сохраняется персистирующая лихорадка, а операция рекомендуется как можно скорее. Реже, когда нет каких - либо других причин для операции и лихорадка легко контролируется с помощью антибиотиков, малые абсцессы и ложные аневризмы могут лечиться консервативно под тщательным клиническим и эхокардиографическим последующим наблюдением.

Инфекция микроорганизмами, редко поддающимися лечению антибактериальной терапией

Операция показана при грибковых ИЭ [154, 155]. Операция показана при ИЭ, вызванном мультирезистентными возбудителями, например, МРЗС или ванкомицин-устойчивыми энтерококками, а также в более редких случаях грам-отрицательными бактериями. При ИЭНК, вызванным золотистым стафилококком, операция показана, если необходимый ранний ответ на антибиотики не достигнут [134, 192, 193].

Таким образом, неконтролируемая инфекция чаще всего связана с периклапанным расширением или "трудными для лечения" микроорганизмами. Отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, наличие локально неконтролируемой инфекции является показанием для ранних операций у больных с ИЭНК.

Профилактика системной эмболии

1. Эмболические события при инфекционном эндокардите

Эмболические события являются частым и опасным для жизни осложнением ИЭ, связанным с миграцией сердечных вегетаций. При левостороннем ИЭ головной мозг и селезенка являются наиболее частыми местами эмболий, а эмболия легочной артерии является частой при правостороннем ИЭНК и наличии кардиостимулятора, приведшего к ИЭ. Инсульт является тяжелым осложнением, связан с увеличением заболеваемости и смертности [194]. И наоборот, эмболические события могут быть абсолютно бессимптомными приблизительно у 20% больных ИЭ, особенно, с вовлечением селезенки или мозгового кровообращения, могут быть диагностированы методами неинвазивной визуализации [195]. Таким образом, может быть полезна систематическая КТ мозга и брюшной полости. Тем не менее, контрастное вещество следует использовать с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью или гемодинамической нестабильностью в связи с риском ухудшения почечной недостаточности в сочетании с нефротоксичностью антибиотиков.

В целом, при ИЭ эмболический риск очень высок, эмболические события происходят у 20-50% пациентов [195 - 203]. Однако риск возникновения новых событий (происходящих после начала антибактериальной терапии) составляет всего 6-21% [68, 196, 200]. Недавнее исследование, проведенное МОСЭ, продемонстрировало, что частота инсульта у пациентов, получающих соответствующую антибактериальную терапию составило 4.8/1000 койко-дней в течение первой недели лечения, снижаясь до 1.7/1000 койко - дней в течение второй недели и далее в последующем периоде.

2. Предикторы риска эмболии

Эхокардиография играет ключевую роль в прогнозировании эмболических событий [68, 200 - 205], хотя прогноз у отдельно взятого пациента, по-прежнему, остается трудной задачей. Ряд факторов, связанных с повышенным риском эмболии, включает размер и подвижность вегетаций [68, 195, 199 - 207], расположение вегетаций на митральном клапане [199 - 203], увеличение или уменьшение их размеров под влиянием антибиотикотерапии [200, 207], особенности микроорганизмов (стафилококки [200], стрептококки *Strep. Bovis* [16, 208], *Candida spp.*), предыдущая эмболия [200], многоклапанный ИЭ [199] и биологические маркеры [209]. Среди них, размеры и мобильность вегетаций являются наиболее мощными независимыми предикторами нового эмболического события [68]. Пациенты с длиной вегетаций > 10 мм имеют более высокий риск эмболии, и этот риск еще выше у пациентов с очень большими (> 15 мм) и подвижными вегетациями, особенно при стафилококковом ИЭ митрального клапана [200].

Следует вновь подчеркнуть, что риск новой эмболии является самым высоким в первые дни антибактериальной терапии и в последующем быстро снижается, особенно в течение 2 недель [196, 200, 204, 210], хотя при наличии вегетаций некоторый риск сохраняется неопределенно долго. По этой причине эффективность хирургического вмешательства по профилактике эмболии является наибольшей в течение первой недели антибиотикотерапии, когда риск эмболии максимален.

3. Показания и сроки проведения операции по предотвращению эмболии при инфекционном эндокардите (Таблица 19)

Профилактика эмболических событий затруднительна, поскольку большинство из них происходит до госпитализации [195]. Самое лучшее средство снижения риска эмболического события – это скорейшее назначение соответствующей антибиотикотерапии [195]. В то же время, в одном опубликованном рандомизированном исследовании показано, что дополнительное назначение антитромбоцитарной терапии не снижает риска эмболии [211, 212, 213].

Точная роль хирургического лечения в раннем предупреждении эмболических событий остается противоречивой. В Euro Heart Survey размер вегетаций был одной из причин для хирургического лечения у 54% пациентов с ИЭНК и у 25% с ИЭПК [79], но это редко было единственной причиной. Значение раннего оперативного вмешательства в этой ситуации никогда не было доказано. Таким образом, при принятии решения об операции с целью ранней профилактики эмболии необходимо учитывать наличие предыдущих эмболических событий, другие осложнения ИЭ, размеры и подвижность вегетаций, вероятность консервативной хирургии и длительность антибактериальной терапии [165]. Общие преимущества хирургии должны быть сопоставлены с оперативным риском и, необходимо рассмотреть клинический статус и сопутствующие заболевания пациента.

Основные показания и сроки проведения операции по профилактике эмболии при ИЭНК приведены в таблице 19. Операция показана пациентам с большими размерами вегетаций (> 10 мм) после одного или более клинических бессимптомных эмболических событий, несмотря на соответствующую антибиотикотерапию [68]. При отсутствии эмболии операция показана пациентам с большими вегетациями (>10 мм) и другими предикторами осложненного течения ИЭ (СН, персистирующая инфекция, несмотря на соответствующую антибиотикотерапию, абсцесс), особенно если вегетации расположены на митральном клапане. В таких ситуациях, наличие больших вегетаций предрасполагает к ранней операции. Хирургия может быть рассмотрена у пациентов с очень большими (> 15 мм) вегетациями, выявленными на аортальном или митральном клапане, хотя это решение является более сложным и должно быть тщательно индивидуализировано в соответствии с возможностью консервативной операции [68].

Операция в целях профилактики эмболии должна быть выполнена очень рано, в первые несколько дней от начала антибактериальной терапии (ургентная операция), так как риск эмболии в это время является самым высоким [68, 200].

Таким образом, эмболия очень часто встречается при ИЭ, осложняя 20-50% случаев ИЭ, снижаясь до 6-21% от начала антибактериальной терапии. Риск эмболии является самым высоким в первые 2 недели лечения антибиотиками и, очевидно, связан с размером и подвижностью вегетаций. Риск повышен при больших размерах вегетаций (> 10 мм) и особенно высок при подвижных и больших (> 15 мм) вегетациях. Решение оперировать с целью ранней профилактики эмболии всегда сложно и специфично для каждого конкретного пациента. Главные факторы включают размеры и подвижность вегетаций, предыдущие эмболии, вид микроорганизма и длительность антибактериальной терапии.

Часть 2. Принципы, методы и ближайшие результаты оперативного лечения

Ведение до и после операции

1. Коронарная ангиография

Коронарная ангиография рекомендуется в соответствии с Практическим руководством ESC по Ведению клапанной болезни сердца у мужчин старше 40 лет, в постменопаузальный период у женщин и у пациентов, имеющих минимум один фактор риска или коронарную болезнь сердца (КБС) в анамнезе. Исключение возникает, когда есть большие аортальные вегетации, которые могут сместиться во время катетеризации или, когда необходима экстренная хирургическая операция. В таких ситуациях, чтобы исключить выраженную КБС может быть использована КТ высокого разрешения [176].

2. Экстракардиальная инфекция

Если операция на клапане не срочная, то вероятный первичный очаг инфекции, ответственный за ИЭ должен быть ликвидирован до оперативного вмешательства на сердце.

3. Интраоперационная эхокардиография

Интраоперационная ЧПЭ наиболее полезна в определении точного расположения и распространенности инфекции, в выборе хирургической тактики, оценке результатов и помощи в раннем послеоперационном наблюдении [214].

Хирургический подход и методы

Две основные цели операции заключаются в полном удалении инфицированных тканей и реконструкции сердечных структур, включая восстановление или замену поврежденного клапана(ов).

При инфицировании куспид или створок клапана могут быть использованы любые методы для восстановления или замены клапана. Однако, когда возможно, то восстановление клапана более предпочтительно, особенно при ИЭ митрального или трехстворчатого клапана [215, 216]. Перфорации куспиды или створки одного клапана могут быть восстановлены с помощью аутологичных глутаральдег – леченным или бычьей перикардиальной заплаткой.

В сложных случаях с локально неконтролируемой инфекцией, полное иссечение инфицированных и нежизнеспособных тканей должно сопровождаться заменой клапана и восстановлением дефектов, чтобы обеспечить фиксацию клапана. Механические и биологические протезы имеют аналогичную операционную смертность [217]. Таким образом, Рабочая группа не поддерживает какую - либо конкретную замену клапана, но рекомендует индивидуальный подход для каждого отдельного пациента и клинической ситуации. Использование инородного материала должно быть сведено к минимуму. Маленькие абсцессы могут быть закрыты напрямую, но большим полостям должна быть предоставлена возможность выхода в перикард или циркулирующий кровоток.

При ИЭ митрального клапана, успешное восстановление клапана может быть достигнуто опытными хирургическими бригадами примерно у 80% пациентов, хотя такие превосходные результаты могут не совпасть с неспециализированными центрами [218]. Остаточную митральную регургитацию следует оценивать с помощью интраоперационной ЧПЭ. Митральные под-, над – и кольцевые дефекты тканей предпочтительно восстанавливаются с помощью аутологичного или бычьего перикарда и, если необходимо, то искусственный клапан затем закрепляется на реконструированном/армированном кольце. Выбор метода зависит от вертикального распространения поражения/дефекта тканей [219 - 221].

Было предложено использование гомографта митрального клапана и легочного аутографта (процедура Росса) [222, 223], однако их применение ограничено недостаточной доступностью и сложностью хирургических методов.

При аортальном ИЭ замена аортального клапана механическим или биологическим протезом является методом выбора. Использование криоконсервированных или стерилизованных гомографтов было предложено, чтобы уменьшить риск персистирующей или рецидивирующей инфекции [224, 225]. Однако механические протезы и ксенотрасплантаты сравнительно более предпочтительны, обладают повышенной долговечностью [226 - 228]. Гомографты и нестентированные ксенографты могут быть более предпочтительными при ИЭПК или в случаях обширных деструкций корня аорты с аорто-желудочковым разрывом [224, 225, 227, 229]. Опытными руками процедура Росса может быть применена у детей и подростков в целях содействия росту и у молодых взрослых для дополнительной прочности [230, 231].

При выраженном биклапанном ИЭ моноблок аорто-митрального аллотрансплантата был предложен в качестве операции выбора [232]. Сердечная трансплантация может быть рассмотрена в крайних случаях, когда повторными оперативными вмешательствами не удастся искоренить персистирующий или рецидивирующий ИЭПК [233].

Операционная летальность, заболеваемость и послеоперационные осложнения

Периоперационная летальность и заболеваемость варьируют в зависимости от вида инфекционного агента, масштабов разрушений сердечных структур, степени дисфункции левого желудочка и состоянием гемодинамики пациента во время операции. В настоящее время операционная смертность при ИЭ находится между 5 и 15% [234 - 239]. Когда операция должна быть проведена в течение первой недели антибактериальной терапии, по результатам недавнего исследования показано, что в госпитальная смертность составляет 15%, с риском рецидива и неинфекционной послеоперационной клапанной дисфункции 12 и 7%, соответственно [239]. В менее сложных случаях, когда заболевание ограничивается только структурами клапана, позволяющими полное иссечение инфицированной ткани, смертность должна быть аналогична как при обычной клапанной операции. Причина смерти часто многофакторна, но основными являются полиорганная недостаточность, СН, неразрешившийся сепсис, коагулопатия и инсульт [237].

Ближайшие послеоперационные осложнения являются довольно распространенным явлением. Среди наиболее частых различают тяжелые коагулопатии, для лечения которых, необходимы факторы свертывания крови, повторное исследование грудной клетки при кровотечении или тампонаде, острая почечная недостаточность, требующая гемодиализа, инсульт, синдром низкого сердечного выброса, пневмония и атриовентрикулярная блокада, сопровождающая радикальную резекцию абсцесса корня аорты с необходимостью имплантации кардиостимулятора [235, 237]. Предоперационная ЭКГ, демонстрирующая блокаду левой ножки п. Гиса прогнозирует необходимость в послеоперационном постоянном кардиостимуляторе [104].

К. Другие осложнения инфекционного эндокардита

Часть 1. Неврологические осложнения, антитромботическая терапия

Неврологические осложнения

Неврологические события развиваются у 20-40% больных с ИЭ и в большинстве случаев являются следствием эмболии вегетаций [194, 240, 241]. Клинический спектр этих осложнений широк, включает ишемический и геморрагический инсульт, преходящие ишемические атаки, бессимптомные церебральные эмболии, симптоматические или бессимптомные инфекционные аневризмы, абсцессы мозга, менингит, токсические энцефалопатии и эпилепсию. Золотистый стафилококк вызывает перечисленные выше неврологические осложнения [194, 240]. Они связаны с чрезмерной смертностью, особенно в случае инсульта [98, 194]. Быстрая диагностика и принятие соответствующих антибиотиков имеют важное значение для профилактики первого или повторного неврологического осложнения. Невролог/нейрохирург всегда должен принимать участие в лечении этих пациентов.

После неврологического события большинство пациентов имеют как минимум одно показание к операции [194]. Риск послеоперационного неврологического ухудшения низок после бессимптомной церебральной эмболии или преходящих ишемических атак [194] и, если показания сохраняются, то оперативное лечение рекомендуется без промедления. Операция на сердце после ишемического инсульта не противопоказана, если неврологический прогноз не ухудшается (Рисунок 3). Данные относительно оптимального интервала времени между инсультом и кардиохирургией противоречивы из-за отсутствия контролируемых исследований [194, 242 - 246]. Если кровоизлияние в мозг было исключено черепной КТ и неврологические повреждения не выраженные (например, кома), то операция показана при СН, неконтролируемых инфекциях, абсцессах, а при сохраняющемся высоком риске эмболии операцию не следует откладывать, она может проводиться с относительно низким неврологическим риском (3-6%) и хорошей вероятностью полного неврологического выздоровления [246, 247]. И наоборот, в случаях с внутримозговым кровоизлиянием,

неврологический прогноз хуже, а операция должна быть отложена, по крайней мере, на 1 месяц [242]. Если необходима срочная кардиологическая операция, то тесное сотрудничество с нейрохирургической командой является обязательным. В *Таблице 20* и на рисунке 3 суммированы рекомендации по ведению неврологических осложнений при ИЭ.

Таким образом, неврологические события развиваются у 20-40% больных ИЭ и, в основном, являются следствием эмболии. Инсульты ассоциированы с чрезмерной летальностью. Быстрая диагностика и принятие соответствующих антибиотиков имеют важное значение для профилактики первого или рецидивирующего (повторного) неврологического осложнения. После первого неврологического события большинство пациентов имеют показания к операции, которая, как правило, не противопоказана.

Таблица 20 Ведение неврологических осложнений

Рекомендации: неврологические осложнения	Класс а	Уровень b
После бессимптомной церебральной эмболии или транзиторной ишемической атаки, если сохраняются показания, то незамедлительно рекомендуется операция	I	B
После внутримозгового кровоизлияния хирургическое вмешательство должно быть отложено по меньшей мере на один месяц	I	C
Нейрохирургия или эндоваскулярная терапия показаны при очень больших, распространенных или разорванных внутримозговых аневризмах	I	C
После инсульта, операция показана при сердечной недостаточности, неконтролируемой инфекции, абсцессах, а при постоянном высоком эмболическом риске хирургическое лечение откладывать не следует. Операцию следует рассматривать пока отсутствует кома и по данным КТ исключено черепномозговое кровоизлияние.	II a	B
Внутримозговые аневризмы следует искать у любого пациента с ИЭ или неврологическими симптомами – для диагностики следует рассматривать КТ или МР ангиографию	II a	B
Общепринятую ангиографию следует рассматривать, когда неинвазивные методы негативны, а подозрение на внутримозговые аневризмы остаются	II a	B
а Класс рекомендаций б Уровень достоверности КТ – компьютерная томография, МР – магнитный резонанс		

Антитромботическая терапия

В активную фазу ИЭ показаний для приема анти тромботических препаратов не существует (тромболитических препаратов, антикоагулянтов или анти тромботической терапии). У пациентов, уже принимающих пероральные антикоагулянты, существует риск внутримозговых кровоизлияний, которые наиболее часто встречаются у пациентов с ИЭПК, вызванного золотистым стафилококком, а также у лиц с предыдущим неврологическим событием [248]. Рекомендации по ведению антикоагулянтной терапии имеют низкую доказательную базу (*Таблица 21*).

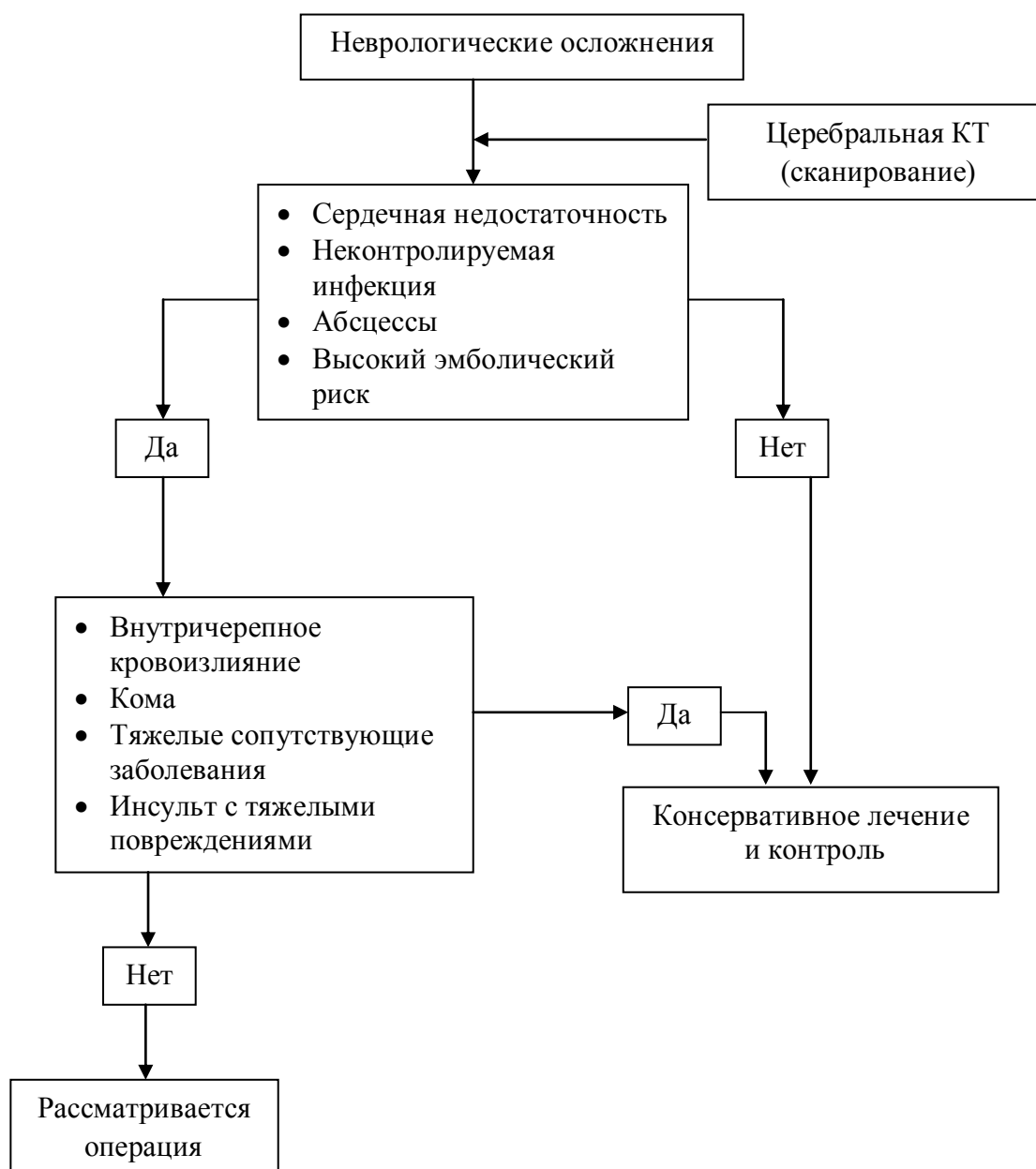


Рисунок 3 Терапевтическая тактика у пациентов с инфекционным эндокардитом и неврологическими осложнениями

Хотя первичные экспериментальные исследования показали положительное влияние аспирина на риск эмболических событий при ИЭ, вызванном *S. aureus* [249 - 251], из-за противоречивых данных убедительных свидетельств о его пользе в клинической практике не существует [212, 213, 252]. Кроме того, некоторые исследования показали незначительное увеличение частоты больших кровотечений [213, 252].

Таблица 21 Менеджмент антитромботической терапии при инфекционном эндокардите

Рекомендации: антитромботическая терапия	Класс а	Уровень b
Прерывание антитромбоцитарной терапии рекомендуется только при наличии обширного кровотечения	I	B

При ишемическом инсульте без церебрального кровотечения, показана замена пероральной антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином на 2 недели с тщательным контролем активированного частичного тромбопластинового или активированного каолин-кефалинового времени	I	C
При внутричерепном кровоизлиянии рекомендуется прерывание всех антикоагулянтов	I	C
У пациентов с внутричерепными кровоизлияниями и механическими клапанами, нефракционированный гепарин следует возобновить как можно скорее (с тщательным контролем активированного частичного тромбопластинового или активированного каолин-кефалинового времени) после междисциплинарного обсуждения	IIa	C
При отсутствии инсульта, замена пероральной антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином в течение 2 недель возможна в случае ИЭ, вызванного <i>S. aureus</i> с тщательным контролем активированного частичного тромбопластинового или активированного каолин-кефалинового времени	IIb	C

A Класс рекомендаций.

b Уровень достоверности.

Часть 2. Другие осложнения (инфекционные аневризмы, острая почечная недостаточность, ревматические осложнения, абсцесс селезенки, миокардит, перикардит)

Инфекционные аневризмы

Инфекционные (грибковые) аневризмы (ИА) возникают в результате септической артериальной эмболии в внутрипросветное (внутрилюминальное) пространство *vasa vasorum* или путем распространения инфекции через интимальные сосуды [253, 254].

Внутричерепная локализация является наиболее частой, а частота сообщенных случаев 2-4%, возможно, занижена, поскольку некоторые ИА клинически бессимптомны [255]. Клинические проявления весьма изменчивы [256] (координационный неврологический дефицит, головная боль, спутанность сознания, судороги), а визуализирующее исследование должно быть проведено для выявления внутричерепной ИА при каждом случае ИЭ с неврологическими симптомами. КТ и магнитная резонансная ангиография точно диагностируют ИА, обладают высокой чувствительностью и специфичностью [257, 258]. Однако стандартная ангиография остается золотым стандартом и должна проводиться, когда неинвазивные методы являются негативными и сохраняется подозрение. Рандомизированных исследований по руководству ведения не существует, а терапия должна быть подобрана индивидуально к каждому пациенту. Разорванные ИА имеют очень плохой прогноз, но предикторы этого осложнения на сегодняшний день не выявлены. Поскольку многие разорванные ИА могут произойти во время лечения антибиотиками [259], требуются серийные изображения. В случаях с большими, дилатированными или разорванными ИА показана нейрохирургическая операция или эндоваскулярная терапия [255, 260]. Выбор одного из этих вариантов будет зависеть от наличия, размера гематомы и опыта медицинской бригады.

Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность является частым осложнением ИЭ, которое встречается у $\approx 30\%$ больных и предсказывает неблагоприятный прогноз [261]. Причины часто мультифакториальны [262]:

- Иммунные комплексы и васкулитный гломерулонефрит
- Инфаркт почек
- Гемодинамические нарушения у больных с СН или тяжелым сепсисом, или после кардиологической операции
- Токсичность антибиотиков (острый интерстициальный нефрит), в частности, связанный с аминогликозидами, ванкомицином (синергичная токсичность с аминогликозидами), и даже высокие дозы пенициллина
- Нефротоксичность контрастных веществ, используемых с целью визуализации.

Некоторым пациентам может потребоваться гемодиализ [263], но острая почечная недостаточность часто обратима. Для предупреждения этого осложнения дозы антибиотиков должны быть скорректированы с учетом клиренса креатинина при тщательном мониторинге его уровня в сыворотке крови (аминогликозиды и ванкомицин). Изображения с нефротоксичными контрастными веществами следует избегать у пациентов с гемодинамическими нарушениями или предыдущей почечной недостаточностью.

Ревматические осложнения

Скелетно – мышечные симптомы (артралгии, миалгии, боль в спине) являются частыми при ИЭ, а ревматические осложнения могут быть первыми проявлениями болезни. Периферические артриты встречаются у $\approx 14\%$, а спондилиты - в 3-15% случаев [264 - 266]. В одном исследовании, ИЭ был диагностирован у 30,8% больных с гнойным спондилитом и наиболее часто встречался в случае стрептококковой инфекции и предрасполагающих заболеваний сердца [267]. МРТ или КТ позвоночника должны быть выполнены у больных ИЭ с болями в спине. И наоборот, эхокардиография может быть выполнена у больных с определенным диагнозом гнойного спондилита и сердечными состояниями, предрасполагающими к эндокардиту. При установленном спондилите, как правило, требуется длительная антибактериальная терапия.

Абсцесс селезенки

Хотя селезеночные эмболии являются частыми, абсцессы селезенки редки. Персистирующая или периодическая лихорадка и бактериемия предполагают диагностику, а эти пациенты должны быть обследованы с помощью абдоминальной КТ, МРТ или ультразвука. Лечение состоит из соответствующих режимов антибиотикотерапии. Спленэктомия может быть рассмотрена при разрыве селезенки или наличии крупных абсцессов, которые плохо реагируют на монотерапию антибиотиками, и должна быть выполнена до клапанной операции, если последняя не является неотложной задачей. Чрескожный дренаж - альтернатива для кандидатов высокого хирургического риска [268, 269].

Миокардит, перикардит

Сердечная недостаточность также может быть обусловлена миокардитом, который часто связан с образованием абсцесса. Региональный инфаркт миокарда может быть вызван эмболией коронарной артерии или спазмом. Желудочковые аритмии могут указывать на миокардиальное вовлечение и предполагать неблагоприятный прогноз [3]. Вовлечение миокарда лучше всего определяется при применении ТТЭ [3].

Перикардит может быть связан с абсцессом, миокардитом или бактериемией, часто как в результате инфицирования *S. aureus*. Гнойный перикардит является редким явлением и может потребовать хирургического дренижа [270, 271]. Разорванные псевдоаневризмы или

фистулы редко сообщаются с перикардом, имеют драматические и часто фатальные последствия.

Л. Результаты после выписки и отдаленный прогноз

Поздние осложнения, имеющие место после первичного инфицирования способствуют плохому прогнозу при ИЭ. После проведения лечения в больнице, основные осложнения включают повторные инфекции, СН, необходимость в клапанной операции и смерть [272, 273].

Рецидивы: рецидивы и реинфекции

Риск рецидива среди перенесших ИЭ колеблется между 2,7 и 22,5% [57, 105, 235 – 237, 273 - 275]. В одном из последних больших серий со средним 5-летним наблюдением, частота рецидивов, не связанных с ВВП составила 1,3% пациента в год [272].

Хотя в литературе данные систематически не дифференцированы, существуют два вида рецидива: рецидив и повторное заражение. Термин «рецидив» относится к повторному эпизоду ИЭ, вызванному одним и тем же микроорганизмом, что и предыдущий эпизод [56]. В отличие от этого, «реинфекция» в основном используется для описания инфицирования различными микроорганизмами [56]. Когда при повторном эпизоде ИЭ выделяются те же виды возбудителей, часто возникает неопределенность относительно определения либо повторного инфицирования (реинфекции), либо рецидива после первичного заражения. В этих случаях должны быть использованы молекулярные методы, включающие определение типов штаммов [3, 56]. Когда эти методы или определение обоих возбудителей недоступно, то сроки второго эпизода ИЭ можно использовать, чтобы отличить рецидив от повторного заражения. Таким образом, хотя результаты времени между эпизодами при рецидиве обычно короче, чем при реинфекции, в широком смысле, эпизод ИЭ, вызванный теми же видами инфекции в течение 6 месяцев после первичного заражения представляет собой рецидив, тогда как более поздние события предполагают повторное заражение [56, 275]. Для этих целей, рекомендуется сохранение образцов «эндокардитической» крови как минимум 1 год [3, 56].

Факторы, связанные с повышенной частотой рецидивов перечислены в *Таблице 22*. Рецидивы чаще всего возникают из-за недостаточной продолжительности необходимого лечения, субоптимального выбора начальных антибиотиков и постоянного источника инфекции (например, перипротезированный клапанный абсцесс). Когда продолжительность терапии недостаточна или неправилен выбор антибиотиков, рецидив следует лечить в течение 4-6 недель в зависимости от причинного микроорганизма и его чувствительности (напомним, что тем временем может развиться резистентность).

Пациенты с предыдущим ИЭ имеют риск повторного заражения и, профилактические меры должны строго соблюдаться [274]. Повторная инфекция чаще встречается при ВВП (особенно в течение года после первоначального эпизода) [236, 276], при ИЭПК [57, 235, 275, 277], у пациентов, подвергающихся хроническому диализу [273], а также у лиц с несколькими факторами риска ИЭ [3]. Пациенты с повторным инфицированием подвергаются более высокому риску смерти и необходимости замены клапана [275].

Тип имплантированного клапана не влияет на риск повторных ИЭ [57, 237]. Замена аортального клапана и корня аорты протезным проводником приводит к результатам, сопоставимым с заменой корня аорты аллотрансплантатом [225, 278].

Сердечная недостаточность и необходимость в клапанной операции

СН может прогрессировать вследствие разрушения клапана даже, если инфекция излечена. После завершения курса лечения, рекомендации по оперативному лечению придерживаются обычных принципов [176]. Вследствие повышенной частоты операций в активной фазе инфекции, необходимость в поздних операциях на клапанах невелика и колеблется от 3 до 7% в самых последних сериях исследований [272, 273].

Таблица 22 Факторы, связанные с повышенной частотой рецидивов

- Неадекватная антибактериальная терапия (препарат, доза, продолжительность)
- Резистентные микроорганизмы, например, *Brucella* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Bartonella* spp., *Coxiella Burnetii*, грибы
- Полимикробная инфекция при ВВП (наркоманы)
- Эмпирическая антибактериальная терапия при культуру-негативном ИЭ
- Перианнулярное растяжение
- Эндокардит протезированного клапана
- Персистирующий метастатический очаг инфекции (абсцессы)
- Резистентность к стандартным антибактериальным режимам
- Позитивные культуры клапанов
- Персистенция лихорадки на седьмой день после операции

Отдаленная смертность

Отдаленная выживаемость составляет 60-90% за 10 лет [101, 105, 235, 236, 273, 274]. Информация о более продолжительном периоде крайне скудна. Выживаемость за 15-20 лет отмечена у $\approx 50\%$ [235, 236, 273]. После в стационарного этапа основными факторами, которые определяют отдаленную смертность являются возраст, сопутствующие заболевания и СН, особенно, если операция не проводилась, предполагая, что отдаленная летальность будет обусловлена основными состояниями, а не самим ИЭ [272, 273]. В последних сериях ИЭ был причиной поздней смертности только у 6,5% пациентов, которые умерли [272].

Наблюдение в динамике

После выписки пациенты должны быть осведомлены о признаках и симптомах ИЭ. Они должны знать, что при ИЭ может быть рецидив и, что новое повышение температуры, озноб или другие признаки инфекции требуют немедленной оценки, включая забор культуры крови до эмпирического применения антибиотиков.

У таких пациентов, которые входят в группы высокого риска должны быть применены превентивные меры (см. раздел Д).

Контроль за развитием вторичной СН, первичное клиническое обследование и базовые ТТЭ должны проводиться после завершения антибактериальной терапии и периодически повторяться, особенно в течение первого года наблюдения. Доказательной базы для руководства по оптимальному контролю за этими пациентами не существует, но Рабочая группа рекомендовала клиническую оценку, кровь (лейкоциты, С-реактивный белок) и ТТЭ на 1, 3, 6 и 12 месяце в течение первого года после завершения лечения.

Таким образом, рецидив и повторное инфицирование при ИЭ случаются редко, но могут быть вызваны недостаточной начальной антибактериальной терапией, устойчивостью микроорганизмов, постоянными источниками инфекции или внутривенным введением препаратов (наркоманы). После выписки больные с ИЭ должны быть информированы о риске рецидива и осведомлены о том, как диагностировать и предотвратить новый эпизод ИЭ.

М. Конкретные ситуации

Часть 1. Эндокардит протезированного клапана

ИЭПК является самой тяжелой формой ИЭ и встречается у 1-6% пациентов с протезами клапанов [279], распространенность составляет 0,3-1,2% пациента в год [1, 3, 106, 188, 253, 280 – 284]. На его долю приходится 10-30% всех случаев ИЭ, а доля механических и биопротезных искусственных клапанов равна [280]. В исследовании French survey ИЭПК наблюдался в 16% случаев [14], в 26% случаев в исследовании Euro Heart Study и у 20% пациентов из 2670 с определенным ИЭ в проспективном когортном исследовании ICE Prospective Cohort Study [106]. В диагностике, определении оптимальной терапевтической тактики и неблагоприятном прогнозе при ИЭПК все еще сохраняются трудности.

Определение и патофизиология

Ранний ИЭПК определяется как возникающий в течение 1 года после операции, а поздний – через 1 год, что связано со значительными различиями между микробиологическим профилем, наблюдающимся до и после этих временных точек [2, 284]. Однако это искусственное разделение. Важно не время от момента проведения хирургической процедуры до начала ИЭ, а разовьется ИЭ периоперативно или нет и какой при этом микроорганизм примет участие. По данным последнего крупного проспективного многоцентрового международного реестра установлено, что 37% ИЭПК связано с внутрибольничной инфекцией или с внебольничной инфекцией, связанной с оказанием медико-санитарной помощи у амбулаторных больных с широким медицинским контактом [106].

Патогенез ИЭПК различается в зависимости от способа заражения и типа искусственного клапана. В случаях с интраоперационного инфицирования, инфекция обычно вовлекает соединение между зашитым кругом и кольцом, что приводит к периклапанному абсцессу, зиянию, псевдоаневризмам и фистулам [1, 281, 282]. При позднем ИЭПК могут существовать те же, а также и другие механизмы. Например, при позднем ИЭ биопротезного клапана инфекция часто расположена на створках протеза, что приводит к образованию вегетаций, параболическим разрывам и перфорации.

Следствием ИЭПК, как правило, является новая регургитация протеза. Реже, крупные вегетации могут вызвать обструкцию протезного клапана, которая может быть диагностирована рентгеноскопией и/или ЧПЭ.

Диагностика

Диагностика при ИЭПК намного сложнее, чем при ИЭНК. Клинические проявления часто атипичны, особенно в раннем послеоперационном периоде, когда повышенная температура тела и воспалительный синдром являются допустимыми и в отсутствие ИЭ. Как и при ИЭНК, диагностика ИЭПК в основном базируется на результатах эхокардиографии и культуры крови. Однако результаты обоих методов исследования при ИЭПК часто негативны [285]. Хотя ЧПЭ является обязательной при подозрении на ИЭПК (рисунок 1), ее диагностическое значение ниже, чем при ИЭНК. Негативная эхокардиография часто наблюдается при ИЭПК и не исключает диагноза [2]. Аналогично, при ИЭПК по сравнению с ИЭНК культуры крови чаще негативны.

При ИЭПК стафилококковая и грибковая инфекции являются более частыми, а стрептококковая инфекция встречается реже, чем при ИЭНК. Стафилококки, грибы и грамотрицательные палочки являются основными причинами раннего ИЭПК, в то время как микробиологический профиль позднего ИЭПК отражает ИЭНК со стафилококками, пероральными стрептококками, *Streptococcus Bovis* и энтерококками, являющимися наиболее частыми микроорганизмами, которые вероятнее всего связаны с внебольничными инфекциями.

Критерии Duke были показаны для помощи в диагностике ИЭНК (чувствительность 70-80% [92, 285]), но они менее полезны при ИЭПК из-за низкой чувствительности параметров в этом случае [286, 287].

Прогноз и лечение

При ИЭПК отмечена очень высокая внутрибольничная смертность – 20 – 40% [279, 280]. Как и при ИЭНК, при ИЭПК прогностические оценки имеют решающее значение, так как позволяют выявить подгруппы пациентов с высокой степенью риска, у которых может быть необходима агрессивная тактика ведения. Несколько факторов были связаны с плохим прогнозом при ИЭНК [134, 263, 288 – 290], включая возраст, стафилококковую инфекцию, ранний ИЭПК, СН, инсульт и внутрисердечный абсцесс. Среди них осложненный ИЭПК и стафилококковая инфекция являются наиболее мощными маркерами и, эти пациенты нуждаются в агрессивном ведении.

Антибактериальная терапия ИЭПК подобна ИЭНК. Исключением является ИЭПК, вызванный *S.aureus*, который требует более длительного режима антибиотиков (особенно аминогликозидов) и частого применения рифампицина (см. раздел 3).

Хирургия при ИЭПК придерживается тех же общих принципов, которые изложены для ИЭНК. По определению, большинство случаев передается на операцию, если представляют собой неконтролируемые ИЭПК и, лечатся соответственно. Радикальное хирургическое лечение в этих случаях означает удаление всех инородных материалов, включая оригинальный протез и любой кальцинат, оставшийся от предыдущей операции. Гомографты, нестентированные ксенографты или аутографты могут быть рассмотрены при аортальном ИЭПК, а замена корня аллотрансплантатом или ксенографтом показана при любой патологии корня аорты, которая деформирует аортальный синус. Кроме того, могут быть использованы Дакроновые (Dacron) клапанные поводники [278].

Хотя при ИЭПК нередко возникает необходимость в хирургическом лечении, лучший терапевтический вариант лечения еще обсуждается [13, 283, 291 – 295]. Хотя, когда ИЭПК вызывает тяжелые дисфункции протеза или СН, хирургическое лечение обычно считается наилучшим вариантом, по данным исследования Euro Heart Survey, операция должна быть проведена только у 50% пациентов с ИЭПК [79], аналогично у пациентов с ИЭНК. Подобные результаты были сообщены и другими авторами [106, 283]. Хотя какие-либо фактические данные отсутствуют, хирургическая тактика при ИЭПК рекомендуется в подгруппах пациентов с высоким уровнем риска, определенным по прогностическим оценкам, например, ИЭПК, осложненный СН, тяжелой дисфункцией протеза, абсцессом или стойкой лихорадкой. Аналогичным образом, ранняя операция часто необходима при раннем стафилококковом ИЭПК [134, 290] или ИЭПК, вызванном грибами или другими высоко резистентными организмами. Необходимость в хирургическом вмешательстве должна рассматриваться во всех случаях раннего ИЭПК, поскольку большинство из них вызваны стафилококками или другими агрессивными микроорганизмами [283, 291]. Напротив, больные с неосложненным, нестафилококковым и негрибковым поздним ИЭПК могут лечиться консервативно [288, 294, 295]. Однако пациенты, которые первично лечились медикаментозно, из-за риска поздних событий требуют тщательного наблюдения в динамике. В *Таблице 23* кратко изложены основные показания и предлагаемые сроки для проведения операции при ИЭПК.

Таблица 23 Показания и время для операции при ИЭ протезированного клапана (ИЭПК)

Показания к операции при ИЭПК	Время*	Класс а	Уровень b
А – СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ			
ИЭПК с тяжелой протезной дисфункцией (несостоятельность или обструкция), вызывающий рефрактерный легочный отек или кардиогенный шок	неотложное	I	B
ИЭПК с фистулой в сердечную камеру или перикард, вызывающий рефрактерный легочный отек или шок	неотложное	I	B
ИЭПК с тяжелой дисфункцией протеза и персистирующей сердечной недостаточностью	срочное	I	B
Тяжелая несостоятельность протеза без СН	плановое	I	B
Б – НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ ИНФЕКЦИЯ			
Локальная неконтролируемая инфекция (абсцесс, псевдоаневризма, фистула, большие вегетации)	срочное	I	B

ИЭПК, вызванный грибами или мультирезистентными микроорганизмами	срочное/ плановое	I	B
ИЭПК с персистирующей лихорадкой и позитивными культурами крови > 7 – 10 дней	срочное	I	B
ИЭПК, вызванный стафилококками или грамм отрицательными бактериями (большинство случаев раннего ИЭПК)	срочное/ плановое	II a	C
В – ПРОФИЛАКТИКА ЭМБОЛИЙ			
ИЭПК с повторными эмболиями несмотря на соответствующую антибактериальную терапию	срочное	I	B
ИЭПК с большими вегетациями (> 10 мм) и другими предикторами осложненного течения (сердечная недостаточность, персистирующая инфекция, абсцесс)	срочное	I	C
ИЭПК с выявленными очень большими вегетациями (> 15 мм)	срочное	II b	C
<p>a Классы рекомендаций. b Уровни достоверности * Неотложная операция – это операция, проводимая в течение 24 часов, срочная операция: в течение нескольких дней, плановая операция: как минимум через 1 или 2 недели после антибактериальной терапии.</p>			

Таким образом, ИЭПК представляет собой 20% от всех случаев ИЭ и характеризуется увеличением заболеваемости. Диагностируется сложнее, чем ИЭНК. Осложненный ИЭПК, стафилококковый ИЭПК и ранний ИЭПК связаны с худшим прогнозом, если лечились без хирургического вмешательства и должны вестись агрессивно. Пациентов с неосложненным, нестафилококковым ИЭПК можно лечить консервативно с тщательным последующим наблюдением.

Часть 2. Инфекционный эндокардит на кардиостимуляторы и имплантируемые дефибрилляторы

Инфекция от внутрисердечных устройств (СУ), в том числе постоянных кардиостимуляторов (ПКС) и имплантированных кардиовертер – дефибрилляторов (ИКД), является тяжелым заболеванием с высокой смертностью [296]. Рост числа больных с имплантированным КС объясняется увеличением частоты ИЭ у этих больных. Частота сообщаемых случаев инфицирования ПКС в различных исследованиях широко варьирует [297]. Последнее популяционное исследование выявило частоту инфицирования ВУ, составившее 1,9 на 1000 аппаратных-лет и более высокую вероятность инфицирования после имплантации КД по сравнению с ПКС [298]. Общая заболеваемость находится между данными таковых при ИЭНК и ИЭПК в популяции [297, 299]. Как диагностика, так и терапевтическая тактика особенно сложны у этих больных.

Определение и патофизиология инфекции внутрисердечных устройств.

Следует проводить различие между локальными инфекциями внутрисердечных устройств (ЛИВУ) и ИЭ, связанным с внутрисердечным устройством (ИЭВУ). ЛИУ определяется как инфекция, ограниченная карманом КС и клинически подозревается при наличии местных признаков воспаления в кармане генератора, включая эритему, гипертермию, флюктуацию, зияние раны, эрозии, болезненность или гнойное отделяемое [300]. ИЭВУ определяется как инфекция, распространяющаяся на электрод, створки сердечного клапана или эндокардиальную поверхность. Однако различие ЛИВУ и ИЭВУ зачастую сложно. В одном из исследований [301], культуры внутрисосудистых сегментов

электрода были положительной у 72% из 50 пациентов с проявлениями строго ограниченной зоной имплантации. Однако вероятность интраоперационного загрязнения кончика электрода у этих больных не может быть исключена [302]. Недавно было предложено использовать положительные культуры электрода в качестве признака ИЭВУ только в случае отсутствия инфекции кармана или, когда электроды удаляются из кармана с помощью дистанционного разреза или хирургическим путем [302].

Основным механизмом ИЭВУ является загрязнение местной бактериологической флорой во время имплантации устройства [303]. Позже инфекция может распространиться вдоль электрода к эндокарду и верхушке электрода [297]. В результате может быть формирование вегетаций, которые можно найти в любом месте от подключичной вены до верхней полой вены [3], на кончике электрода, трехстворчатом клапане, но на митральной части эндокарда правого предсердия и правого желудочка. Септическая легочная эмболия является очень частым осложнением ИЭВУ. Другие возможные механизмы ИЭВУ включают гематогенное распространение инфекции из отдаленных источников. Несколько факторов связаны с инфекцией КС, в том числе лихорадка в течение 24 ч до имплантации, использование временной стимуляции до имплантации и ранняя реимплантация. Антибиотикопрофилактика показана с защитной целью [304].

Диагностика

ИЭВУ является одной из наиболее сложных форм для диагностики. Клинические проявления часто вводят в заблуждение, с преобладающими дыхательными или ревматическими [305] симптомами, а также местными признаками инфекции. ИЭВУ должен подозреваться при наличии необъяснимой лихорадки у пациента с КС. Лихорадка часто не выявляется, особенно у пожилых пациентов.

Как и при других формах ИЭ, краеугольным камнем в диагностике являются эхокардиография и культура крови. Эхокардиография играет ключевую роль при ИЭВУ и полезна в диагностике вегетаций и вовлечения трехстворчатого клапана, количественной оценке недостаточности трехстворчатого клапана, размеров вегетаций и при последующем наблюдении после извлечения электрода. Хотя ЧПЭ имеет более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с ТТЭ [305 – 308], и является экономически эффективным, при подозрении на ИЭВУ рекомендуется проводить как ТТЭ, так и ЧПЭ. Однако как и ТТЭ, ЧПЭ при ИЭВУ может быть ложно отрицательной, а нормальное эхографическое исследование не исключает ИЭВУ. Недавно был сообщен предварительный опыт работы с внутрисердечной эхокардиографией [309]. Культуры крови положительны в 77% случаев ИЭВУ [302]. Стафилококки являются наиболее частыми возбудителями, а при острой форме инфекции ПКС преобладает *S. aureus* [305].

Критерии Duke у этих пациентов сложно применять из-за низкой чувствительности. Была предложена модификация критериев Duke [302, 305], чтобы включить локальные признаки инфекции и эмболию легочной артерии в качестве основных критериев [305].

Наконец, КТ и сцинтиграфия легких являются полезными для выявления легочной септической эмболии.

Лечение (Таблица 24)

У большинства пациентов, ИЭВУ должен лечиться длительной антибактериальной терапией в сочетании с удалением внутрисердечного устройства [296, 302, 310].

Антимикробная терапия при инфекции ПКС, если возможно, должна быть индивидуальна и зависит от культуры и результатов восприимчивости. В большинстве случаев продолжительность терапии должна быть 4-6 недель. Попытки лечения этих больных только одним антибиотиком были предложены в случае негативной ЧПЭ [311]. Однако в случае определенного ИЭВУ, только медикаментозная терапия связана с высокой смертностью и риском рецидива [296, 302]. По этой причине, удаление КС рекомендуется во всех случаях доказанного ИЭВУ и также должно быть рассмотрено, когда ИЭВУ только

подозревается, в случае оккультной инфекции без какого-либо другого очевидного источника, кроме устройства [312].

Таблица 24 Инфекционный эндокардит, связанный с внутрисердечными устройствами (ИЭВУ): лечение и профилактика

Рекомендации: ИЭ при кардиостимуляторах и ИКД	Класс а	Уровень b
А – ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ:		
При определенном ИЭВУ рекомендуется длительная антибактериальная терапия и удаление ВУ	I	B
Удаление ВУ следует рассматривать, когда ИЭВУ подозревается как основа скрытой инфекции без других проявлений источника инфекции	II a	C
У пациентов с ИЭНК и ИЭПК и ВУ без признаков инфекции может быть рассмотрено удаление ВУ	II b	C
Б – СПОСОБ УДАЛЕНИЯ УСТРОЙСТВА		
Чрескожное удаление рекомендуется у большинства пациентов с ИЭВУ, даже при наличии больших вегетаций (> 10 мм)	I	B
Оперативное удаление должно быть рассмотрено, если чрескожное удаление недостаточно или невозможно или, когда связано с тяжелым деструктивным ИЭ трикуспидального клапана	II a	C
Оперативное удаление может быть рассмотрено у пациентов с очень большими (> 25 мм) вегетациями	II b	C
В – РЕИМПЛАНТАЦИЯ:		
После удаления устройства рекомендуется повторная оценка необходимости в реимплантации	I	B
При наличии показаний и, если возможно, то реимплантация должна быть отсрочена на несколько дней или недель антибактериальной терапии	II a	B
Временная кардиостимуляция не рекомендуется	III	C
Г - ПРОФИЛАКТИКА		
Перед имплантацией устройства рекомендуется рутинная антибактериальная профилактика	I	B

а Классы рекомендаций.

б Уровни достоверности

У большинства пациентов извлечение КС может быть проведено чрескожно без необходимости хирургического вмешательства. Однако чрескожное удаление может оказаться более сложным, если КС был имплантирован нескольких лет назад. Легочная эмболия при удалении КС в результате перемещения вегетаций встречается часто, особенно при больших размерах вегетаций [305, 313]. Однако эти эпизоды часто бессимптомны, а чрескожное удаление остается методом, рекомендуемым даже в случае больших вегетаций [296, 302, 313], поскольку общие риски при хирургическом удалении еще выше [305].

Некоторые авторы рекомендуют проводить операции у пациентов с очень большими вегетациями [302, 314], когда чрескожная экстракция технически невозможна или, когда есть сопутствующий тяжелый ИЭ трехстворчатого клапана. В ходе операции требуется хорошее воздействие искусственного кровообращения, чтобы обеспечить полное устранение всех посторонних веществ. Большое значение имеет иссечение всех инфицированных контактных

поражений на уровне трехстворчатого клапана, правого предсердия, свободной стенки правого желудочка и дистальной верхней полой вены. Однако смертность, связанная с хирургическим удалением у этих пациентов пожилого возраста высока [315] и часто обусловлена сопутствующими заболеваниями.

Четких рекомендаций в отношении оптимальных сроков и места реимплантации не существует и, это решение должно быть адаптировано к каждому конкретному пациенту. Немедленную реимплантацию следует избегать из-за опасности возникновения новых инфекций. Временная кардиостимуляция не рекомендуется, поскольку было показано, что это является фактором риска для последующего инфицирования КС [304]. Если выполняется реимплантация, то на противоположной стороне, как правило, имплантируется новая трансвенозная система. Если необходимо немедленная реимплантация, то возможной альтернативой является эпикардальная имплантация. У других пациентов, реимплантация может быть отложена на несколько дней или недель со сниженным инфекционным риском. Наконец, переоценка может привести к выводу, что реимплантация является ненужной у большинства больных [300, 306, 310, 316].

У пациентов с ИЭНК или ИЭПК и не инфицированным ПКС может быть рассмотрено извлечение устройства [317].

Несмотря на отсутствие больших контролируемых исследований по этой теме, перед имплантацией, как правило, рекомендуется антибиотикопрофилактика [318].

Таким образом, ИЭВУ является одной из наиболее сложных форм ИЭ для диагностики и, должен подозреваться при наличии частых вводящих в заблуждение симптомов, особенно у пожилых пациентов. Прогноз неблагоприятный, не в последнюю очередь из-за его частого развития у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями. У большинства пациентов с ИЭВУ должна рассматриваться длительная терапия антибиотиками и удаление внутрисердечного устройства.

Часть 3. Правосторонний инфекционный эндокардит

Эпидемиология

Правосторонний ИЭ встречается в 5-10% случаев всех ИЭ [14, 319, 320]. Хотя ИЭ может возникать у пациентов с ПКС, ИКВ, центральным венозным катетером или ВПС, эта ситуация наиболее часто наблюдается при ВВП. Точное число случаев ИЭ среди наркоманов неизвестно, но некоторые последние данные свидетельствуют об увеличении числа случаев госпитализации ИЭ, связанного с ВВП [321]. Это заболевание чаще встречается при ВВП (наркоманов), которые являются ВИЧ-инфицированными, особенно у лиц с выраженной иммуносупрессией [320, 322]. Несколько патофизиологических гипотез, лежащих в основе правостороннего ИЭ при ВВП (у наркоманов), заключаются в повреждении правостороннего клапана введением препаратов, связанным с плохой гигиеной инъекций, загрязненными растворами препаратов (наркотиков), а также нарушениях иммунной функции [323]. Хотя трехстворчатый клапан является типичным местом инфекции при ИЭВУ, может наблюдаться инфицирование легочного и евстахиевого клапанов и, левосторонний ИЭ также не является исключением в этой группе [324 – 326]. Золотистый стафилококк является доминирующим организмом (60-90%) [327], а синегнойная палочка, другие грамм-отрицательные микроорганизмы, грибы, энтерококки, стрептококки и полимикробная инфекция встречаются реже.

Диагностика и осложнения

Обычными проявлениями правостороннего ИЭ являются стойкая лихорадка, бактериемия и множественные септические легочные эмболии, которые могут проявляться болью в груди, кашлем или кровохарканьем. При системной эмболии должны быть рассмотрены парадоксальная эмболия или связанный с ним левосторонний ИЭ. Септическая эмболия легких может осложняться инфарктом легкого, абсцессом, пневмотораксом и

гнойным легочным выпотом [327, 328]. Правосторонняя СН редка, но может быть вызвана повышением легочного давления или тяжелой правосторонней клапанной регургитацией или обструкцией.

ТТЭ обычно позволяет оценить вовлечение трехстворчатого клапана из-за переднего расположения этого клапана и обычно больших размеров вегетаций [329 – 331]. Однако ЧПЭ более чувствительна в обнаружении легочных абсцессов и вегетаций [332] (особенно в прилегающих к мембранной перегородкой) и связанных вовлечением с левых отделов.

Прогноз и лечение

Прогноз правостороннего ИЭНК является относительно хорошим, внутрибольничная смертность <10% [333, 334]. Вегетации длиной > 20 мм и грибковой этиологии были главными предикторами смертности в последнем большом ретроспективном когортном исследовании правосторонняя ИЭ при ВВП [335]. У ВИЧ-инфицированных больных количество CD4 < 200 клеток/мл обладает высокой прогностической ценностью [320, 322].

1. Антибактериальная терапия

На приеме, выбор начальной эмпирической антимикробной терапии зависит от подозреваемого микроорганизма, типа препарата и растворителя, используемого пациентом (наркоманом) и расположения места сердечного вовлечения [333, 334]. При правостороннем ИЭНК, всегда должен учитываться *S.aureus*, особенно при ВВП или инфекциях, ассоциированных с венозным катетером. Лечение будет включать либо пенициллиназоустойчивые пенициллины или ванкомицин, в зависимости от локальной распространенности МРЗС [336, 337].

Если наркоман получает пентазоцин, должен быть добавлен антипсевдомоназный препарат [338]. Если наркоман использует коричневый героин, растворимый в лимонном соке, должна быть рассмотрена *Candida spp.* (не *C. Albicans*) и добавлено противогрибковое лечение [339]. Чаще, у наркоманов с поражением клапанов и/или левосторонним вовлечением, антибактериальная терапия должна охватывать стрептококки и энтерококки [333, 334]. После выделения возбудителя, терапия должна быть откорректирована.

У наркоманов, уместна стандартная терапия ИЭ вызванная МЧЗС, данные четко демонстрируют, что пенициллиназо – резистентные режимы пенициллина превосходят гликопептид-содержащие режимы [340, 341].

Есть также последовательные данные, показывающие, что 2-недельное лечение может быть достаточным [341 – 343] и, что добавление аминогликозидов может оказаться ненужным [341]. Две недели лечения оксациллином (или клоксациллином) без или с гентамицином возможно, если все последующие критерии будут выполнены:

- ✓ МЧЗС **и**
- ✓ Хороший ответ на лечение **и**
- ✓ Отсутствие метастатических очагов инфекции или эмпиемы **и**
- ✓ Отсутствие сердечных и экстракардиальных осложнений **и**
- ✓ Отсутствие инфекции, связанной с протезированным клапаном или левыми отделами сердца **и**
- ✓ Размер вегетаций < 20 мм **и**
- ✓ Отсутствие тяжелой иммунодепрессии (< 200 клеток CD4 / мм) с или без СПИДа.

Из-за ограниченной бактерицидной активности, плохого проникновения в вегетации и повышенным клиренсом лекарств при ВВП, гликопептиды не должны использоваться в течение 2-х недельной терапии.

Стандартный 4-6 недельный режим должен использоваться в следующих случаях:

(а) медленный клинический или микробиологический ответ (> 96 ч) на антибактериальную терапию [343, 344];

(б) правосторонний ИЭ, осложненный правожелудочковой СН, вегетациями > 20 мм, острой дыхательной недостаточностью, септическими метастатическими очагами вне легких (в том числе эмпиема) или экстракардиальными осложнениями, например, острой почечной недостаточностью [344, 345]

(в) терапия антибиотиками, кроме пенициллиназо – устойчивыми пенициллинами [342, 343, 346, 347];

(г) ВВП (наркоманы) с тяжелой иммуносупрессией (CD4 < 200 клеток/мл) с или без СПИДа [348, 349];

(д) левосторонний ИЭ.

Правосторонний ИЭ при ВВП, вызванный *S. aureus* может также успешно лечиться с помощью перорального ципрофлоксацина (750 мг два раза) плюс рифампицин (300 мг два раза) при условии, что штаммы абсолютно чувствительны к обоим препаратам и ведется контроль за соблюдением пациентом лечебного режима [350]. При микроорганизмах, кроме МЧЗС терапия наркоманов (ИЭ при ВВП) не отличается от таковой у не-наркоманов (ИЭ, не связанном с ВВП) [344, 351].

2. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение, как правило, следует избегать при правостороннем ИЭНК, но его следует рассматривать при следующих обстоятельствах (Таблица 25):

(а) правосторонняя СН вторичная по отношению к тяжелой недостаточности трехстворчатого клапана с плохим ответом на диуретическую терапию;

(б) ИЭ, вызванный трудно излечиваемыми микроорганизмами (например, персистирующие грибы), бактериемия в течение как минимум 7 дней (например, *S. Aureus*, *P. Aeruginosa*), несмотря на адекватную антибактериальную терапию [352];

(в) вегетации трехстворчатого клапана > 20 мм, которые сохраняются после повторных легочных эмболий с или без сопутствующей правосторонней СН [335, 345].

Таблица 25 Показания к оперативному лечению при правостороннем инфекционном эндокардите

Рекомендации: правосторонний инфекционный эндокардит	Класс а	Уровень b
Хирургическое лечение должно быть рассмотрено при следующих ситуациях: <ul style="list-style-type: none">• Затруднена эрадикация возбудителей (например, персистирующие грибы) или бактериемия в течение > 7 дней (например, <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>), несмотря на адекватную антибактериальную терапию или• Персистирующие вегетации трикуспидального клапана > 20 мм после повторной легочной эмболии с или без сопутствующей правожелудочковой СН или• Правожелудочковая СН вторичная при тяжелой трикуспидальной регургитации с плохим ответом на диуретическую терапию	II а	C

а Класс рекомендаций.

б Уровни достоверности.

Показания к операции и соответствующие оперативные подходы при ВВП такие же, как и при не ВВП ИЭ, но должны быть более консервативными, так как при ВВП имеет место гораздо более высокая частота повторного ИЭ [352, 353], продолжающееся ВВП (наркотиков). Хотя все последствия ВИЧ-инфекции при медикаментозном и хирургическом лечении ИЭ при ВВП еще не полностью известны, 2-недельный курс антибактериальной

терапии не является подходящим. Кардиохирургия у ВИЧ-инфицированных наркоманов с ИЭ не ухудшает прогноз ни ИЭ, ни ВИЧ [354, 355].

Последняя тактика хирургического ведения ИЭ трехстворчатого клапана должна быть основана на следующих трех принципах:

(1) хирургическая обработка инфицированной области или «вегетэктомия»;

(2) восстановление клапана когда это возможно, избегать искусственного материала [356] и

(3) если замена клапана неизбежна, то следует выполнить иссечение трехстворчатого клапана с его заменой протезом [357]. Предложена вальвэктомия без протезной замены, но это может быть связано с тяжелой послеоперационной правосторонней СН, особенно у пациентов с повышенным легочным артериальным давлением, например, после многочисленных легочных эмболий. Такой метод может осуществляться в крайних случаях, а клапан впоследствии должен быть заменен после достижения излечения инфекции [358]. Криволинейные митральные гомографты были использованы при лечении стойких ИЭ трехстворчатого клапана [359, 360]. Замену легочного клапана лучше избегать, если необходимо, то предпочтительным является использование легочного аллотрансплантата (или, если последний недоступен, то ксенографт).

Таким образом, правосторонний ИЭ наиболее часто наблюдаются при ВВП (наркоманы) и ВПС. Диагностические возможности включают респираторные симптомы и лихорадку. У этих больных большое значение имеет ТТЭ. Несмотря на относительно низкую госпитальную смертность, правосторонний ИЭ имеет высокий риск рецидива при ВВП и, в этой группе рекомендуется консервативный хирургический подход.

Часть 4. Инфекционный эндокардит при врожденных пороках сердца

Количество детей и взрослых с ВПС увеличивается и, это является основным субстратом для ИЭ в более молодом возрасте. Однако наши знания ИЭ в данном аспекте ограничены, так как систематические исследования малочисленны и зачастую ретроспективны, а отбор пациентов необъективен, связан с исследованиями, проводимыми в высоко специализированных центрах, что затрудняет их универсальное применение.

Сообщаемых случаев ИЭ при ВПС в 15-140 раз выше, чем в популяции в целом (самые высокие цифры получены из высоко специализированных отделений) [361, 362]. Сообщенная доля ВПС у больных с ИЭ меняется, возможно, вследствие необъективного отбора от 2 до 18% [363 – 365] с преобладанием несовершеннолетних мужского пола [58, 362, 366].

Некоторые простые поражениями, такие как межпредсердное вторичное отверстие и болезни легочного клапана, несут низкий риск ИЭ. Однако ВПС часто состоит из нескольких поражения сердца, каждый из которых привносит долю в общий риск ИЭ. Например, заболеваемость ИЭ значительно выше у больных с дефектом межжелудочковой перегородки с сопутствующей аортальной регургитацией [367].

Распределение возбудителей не отличается от картины, определенной при приобретенных болезнях сердца; стрептококки и стафилококки являются наиболее распространенными штаммами [58, 362, 366].

Основные симптомы, осложнения и основания для постановки диагноза не отличаются от ИЭ в целом. Однако правосторонний ИЭ при ВПС является более частым, чем при приобретенных сердечных заболеваниях. Превосходство ЧПЭ над ТТЭ в этом аспекте систематически не было изучено. Однако сложная анатомия и наличие искусственного материала может снизить уровень обнаружения вегетаций и других проявлений ИЭ, таким образом делая преимущества в пользу ЧПЭ, особенно во взрослой группе [362]. Тем не менее, негативные исследования не исключают диагноза.

Лечение ИЭ при ВПС следует общим принципам. Сердечная хирургия используется, когда медицинская терапия не удается, когда возникают тяжелые гемодинамические осложнения и, когда существует высокий риск разрушающих септических эмболий.

Смертность от ИЭ при ВПС составляет 4 – 10% [58, 62, 362, 366]. Этот лучший прогноз по сравнению с приобретенными болезнями сердца, возможно, отражает более высокую долю ИЭ правого сердца.

Первичная профилактика является жизненно важной [368]. Важность хорошей ротовой, стоматологической и кожной гигиены уже подчеркивалась, а антибиотикопрофилактика показана в группах высокого риска, определенных в разделе Д. Тем не менее, существует также проблема образования, а повышение риска и необходимость в превентивных мерах ИЭ не достаточно удовлетворительно распространены среди популяции больных с ВПС [369]. По крайней мере, косметический пирсинг, вовлекающий язык и слизистые оболочки, в этой группе не следует поощрять.

Хирургическое лечение ВПС часто снижает риск ИЭ, при отсутствии остаточных поражений [364, 370]. Однако в других случаях, когда имплантируются искусственные протезы клапанов, процедура может увеличить общий риск ИЭ. Научных данных, оправдывающих сердечную хирургию или чрескожные вмешательства (например, закрытие открытого артериального протока) с единственной целью устранения риска ИЭ не существует [371]. Кардиологическое восстановление описано как вторичная превентивная мера по снижению риска рецидивов ИЭ, но систематически не изучено.

Таким образом, ИЭ при ВПС редко встречается и чаще затрагивает правые отделы сердца. Сложная анатомия делает эхокардиографическую оценку сложной. Прогноз лучше, чем при других формах ИЭ, смертность составляет < 10%. Превентивные меры и информирование пациентов имеют особое значение в этой популяции.

Часть 5. Инфекционный эндокардит у пожилых

ИЭ у пожилых (>70 лет) становится все более частым и связан с определенными особенностями [372]. Относительная частота ИЭ затрагивающая пожилую возраст составила 26% в исследовании Euro Heart Survey [373], а в исследовании French survey 33% больных были старше 67 лет [80]. В исследовании French survey частота ИЭ в период между 1991 и 1999 годами среди пациентов старше 50 лет возросла и достигла своего пика – 145 случаев на миллион от 70 до 80 лет [14].

Преыдушие доклады показали, хотя и не всегда, что ИЭ в пожилом возрасте связан с плохим прогнозом и высоким уровнем осложнений [166, 372, 374, 375]. Это более тяжелое клиническое течение было связано с постепенным развитием первичных симптомов и поздней диагностикой у пожилых людей, а также более высокой заболеваемостью более агрессивными патогенами в этой когорте [166, 374, 375].

Желудочно-кишечные источники инфекции были наиболее часто описаны у пожилых пациентов. Стрептококки группы D (*S. bovis*) становятся все более частой причиной ИЭ, особенно в пожилом возрасте [208, 376], и были связаны с заболеваниями толстой кишки, вовлечением нескольких клапанов, а также высоким риском эмболии [208]. Также был показан энтерококковый ИЭ как более часто встречающийся у пожилых пациентов [377].

Лихорадка менее частый симптом [374], а анемия чаще встречается у пожилых пациентов, вероятно, в связи с высокой долей ИЭ, вызванного *S. bovis*, при котором часты поражения толстого кишечника и могут быть скрытые кровотечения [208]. В некоторых исследованиях сообщалось о маленьких размерах вегетаций у пожилых [375] и более низком риске эмболии [372]. Недавно были отмечены отрицательные культуры крови у 16,7% пожилых пациентов с ИЭ [69].

Наконец, пожилой возраст был связан с плохим прогнозом в большинстве последних исследований [166, 372, 374, 375]. Меньше пожилых пациентов лечится хирургическим путем, вероятно, в связи с более высоким оперативным риском, связанным с преклонным

возрастом и частыми сопутствующими заболеваниями [378]. Тем не менее, хирургическое лечение выглядит как разумный вариант в пожилом возрасте, с теми же показаниями, что у более молодых пациентов.

Часть 6. Инфекционный эндокардит во время беременности

Вызовом для врача в период беременности у кардиологического пациента являются изменения сердечно-сосудистой физиологии, которые могут имитировать болезнь сердца и путать клиническую картину [380, 381].

Заболеваемость ИЭ во время беременности, как сообщается, составляет 0,006% [382]. Следовательно, ИЭ во время беременности встречается крайне редко, и является либо осложнением уже существующего сердечного поражения, либо следствием ВВП. Материнская смертность достигает 33%, большинство случаев смерти связаны с СН или эмболическим событием, а внутриутробная смертность составляет 29% [382]. Пристальное внимание должно быть уделено любой беременной женщине с неясной лихорадкой и сердечным шумом. Быстрое выявление ИЭ и соответствующее лечение играют важную роль в снижении риска материнской и внутриутробной смертности [382].

H. Литература

1. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;363:139-149.
2. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006;92:124-130.
3. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernandez Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Lekakis J, Vahanian A, Delahaye F, Parkhomenko A, Filipatos G, Aldershvile J, Vardas P. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:267-276.
4. Naber CK, Erbel R, Baddour LM, Horstkotte D. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29: 615-616.
5. Moulds RF, Jeyasingham MS. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis: time to rethink. *Med J Aust* 2008;189:301-302.
6. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-1754.
7. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:e394-e434.
8. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O'Gara PT, O'Rourke RA, Shah PM. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008;118:887-896.
9. Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005;91:715-718.
10. Gould FK, Elliott TS, Foweraker J, Fulford M, Perry JD, Roberts GJ, Sandoe JA, Watkin RW, Working Party of the British Society for Antimicrobial C. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:1035-1042.
11. Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner B, Becker HJ, Block M, Erbel R, Ertl G, Flu"ckiger U, Franzen D, Gohlke-Ba"rwolf C, Gattringer R, Graninger R, Handrick W, Herrmann M, Heying R, Horstkotte D, Jaussi A, Kern P, Kramer HH, Ku"hl S, Lepper PM, Leyh RG, Lode H, Mehlhorn U, Moreillon P, Mu"gge A, Mutters R, Niebel J, Peters G, Rosenhek R, Schmaltz AA, Seifert H, Shah PM, Sitter H, Wagner W, Wahl G, Werdan K, Zuber M. Prophylaxe derinfektio"sen Endokarditis. *Kardiologie* 2007;1:243-250.
12. Richey R, Wray D, Stokes T. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:770-771.
13. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 2008 focused update incorporated into the ACC/ AHA 2006 guidelines for the management

of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-e142.

14. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Leport C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75-81.

15. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007;28:196-203.

16. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007;132:1025-1035.

17. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, Clark C, MacFarquhar J, Walton AL, Reller LB, Sexton DJ. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137:791-797.

18. Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, Anavekar NS, Ghomrawi HM, Mirzoyev Z, Moustafa SE, Hoskin TL, Mandrekar JN, Wilson WR, Baddour LM. Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA* 2005;293:3022-3028.

19. Letaief A, Boughzala E, Kaabia N, Ernez S, Abid F, Chaabane TB, Jemaa MB, Boujnah R, Chakroun M, Daoud M, Gaha R, Kafsi N, Khalfallah A, Slimane L, Zaouali M. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study. *Int J Infect Dis* 2007;11:230-233.

20. Nkomo VT. Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa. *Heart* 2007;93:1510-1519.

21. Cabell CH Jr., Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, Woods CW, Reller LB, Ryan T, Fowler VG Jr. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002;162:90-94.

22. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, Corey GR, Spelman D, Bradley SF, Barsic B, Pappas PA, Anstrom KJ, Wray D, Fortes CQ, Anguera I, Athan E, Jones P, van der Meer JT, Elliott TS, Levine DP, Bayer AS. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293:3012-3021.

23. Ribera E, Miro JM, Cortes E, Cruceta A, Merce J, Marco F, Planes A, Pare JC, Moreno A, Ocana I, Gatell JM, Pahissa A. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1998;158:2043-2050.

24. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:324-339.

25. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, Kinman JL, Levison ME, Korzeniowski OM, Feldman RS, Kaye D. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol* 1995;76:933-936.

26. van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992;152:1863-1868.

27. Aksoy O, Meyer LT, Cabell CH, Kourany WM, Pappas PA, Sexton DJ. Gender differences in infective endocarditis: pre- and co-morbid conditions lead to different management and outcomes in female patients. *Scand J Infect Dis* 2007;39:101-107.

28. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, Karchmer AW, Olaison L, Pappas PA, Moreillon P, Chambers ST, Chu VH, Falco V, Holland DJ, Jones P, Klein JL, Raymond NJ, Read KM, Tripodi MF, Utili R, Wang A, Woods CW, Cabell CH. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463-473.
29. Chu VH Jr., Cabell CH, Abrutyn E, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Olaison L, Stryjewski ME, Pappas P, Anstrom KJ, Eykyn S, Habib G, Benito N, Fowler VG Jr. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: report of 99 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2004;39:1527-1530.
30. Chu VH Jr., Woods CW, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Pappas PA, Federspiel J, Athan E, Stryjewski ME, Nacinovich F, Marco F, Levine DP, Elliott TS, Fortes CQ, Tornos P, Gordon DL, Utili R, Delahaye F, Corey GR, Fowler VG Jr. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;46:232-242.
31. Revilla A, San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Fernandez-Aviles F. Current profile of left-sided native valve endocarditis caused by coagulase-negative Staphylococcus. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:749-752.
32. Richardson DC, Burrows LL, Korithoski B, Salit IE, Butany J, David TE, Conly JM. *Tropheryma whippelii* as a cause of afebrile culture-negative endocarditis: the evolving spectrum of Whipple's disease. *J Infect* 2003;47:170-173.
33. Croft LB, Donnino R, Shapiro R, Indes J, Fayngersh A, Squire A, Goldman ME. Age-related prevalence of cardiac valvular abnormalities warranting infectious endocarditis prophylaxis. *Am J Cardiol* 2004;94:386-389.
34. Que YA, Haefliger JA, Piroth L, Francois P, Widmer E, Entenza JM, Sinha B, Herrmann M, Francioli P, Vaudaux P, Moreillon P. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *J Exp Med* 2005;201:1627-1635.
35. Moreillon P, Overholser CD, Malinverni R, Bille J, Glauser MP. Predictors of endocarditis in isolates from cultures of blood following dental extractions in rats with periodontal disease. *J Infect Dis* 1988;157:990-995.
36. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, Levison ME, Korzeniowski OM, Kaye D. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998;129:761-769.
37. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:297-318.
38. Fowler VG Jr, McIntyre LM, Yeaman MR, Peterson GE, Barth Reller L, Corey GR, Wray D, Bayer AS. In vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolates of *Staphylococcus aureus* from endocarditis patients correlates with an intravascular device source. *J Infect Dis* 2000;182:1251-1254.
39. Okell CC, Elliott SD. Bacteraemia and oral sepsis: with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. *Lancet* 1935;226:869-872.
40. Glauser MP, Bernard JP, Moreillon P, Francioli P. Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence for two mechanisms of protection. *J Infect Dis* 1983;147:568-575.
41. Lockhart PB. The risk for endocarditis in dental practice. *Periodontology* 2000; 23: 127 - 135.
42. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;33:401-407.
43. Roberts GJ. Dentists are innocent! 'Everyday' bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999;20: 317-325.

44. Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis* 2008;8:225-232.
45. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:9-19.
46. Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. *Dent Clin North Am* 2003;47:665-679.
47. Duval X, Alla F, Hoen B, Danielou F, Larrieu S, Delahaye F, Leport C, Briancon S. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006;42:e102-e107.
48. Shanson D. New British and American guidelines for the antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: do the changes make sense? A critical review. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:191-199.
49. Hall G, Hedstrom SA, Heimdahl A, Nord CE. Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. *Clin Infect Dis* 1993;17:188-194.
50. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008;117:3118-3125.
51. Lacassin F, Hoen B, Leport C, Selton-Suty C, Delahaye F, Goulet V, Etienne J, Briancon S. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995;16:1968-1974.
52. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Michel MF. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992;339:135-139.
53. Oliver R, Roberts GJ, Hooper L. Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003813.
54. Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, Miro JM, Hoen B, Selton-Suty C, Doco-Lecompte T, Abrutyn E, Habib G, Eykyn S, Pappas PA, Fowler VG, Sexton DJ, Almela M, Corey GR, Cabell CH. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:665-670.
55. Lalani T Jr., Kanafani ZA, Chu VH, Moore L, Corey GR, Pappas P, Woods CW, Cabell CH, Hoen B, Selton-Suty C, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Raoult D, Miro JM, Mestres CA, Olaison L, Eykyn S, Abrutyn E, Fowler VG Jr. Prosthetic valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: findings from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:365-368.
56. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, Reller LB, Pappas PA, Singh RK, Fowler VG Jr, Corey GR, Aksoy O, Woods CW. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis* 2005;41:406-409.
57. Renzulli A, Carozza A, Romano G, De Feo M, Della Corte A, Gregorio R, Cotrufo M. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. *Ann Thorac Surg* 2001;72:39-43.
58. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J* 1998;19:166-173.
59. Takeda S, Nakanishi T, Nakazawa M. A 28-year trend of infective endocarditis associated with congenital heart diseases: a single institute experience. *Pediatr Int* 2005;47:392-396.
60. Sherman-Weber S, Axelrod P, Suh B, Rubin S, Beltramo D, Manacchio J, Furukawa S, Weber T, Eisen H, Samuel R. Infective endocarditis following orthotopic heart transplantation: 10 cases and a review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2004;6:165-170.
61. Millar BC, Moore JE. Antibiotic prophylaxis, body piercing and infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:123-126.
62. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, Nakazawa M. Risk

factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2008;101:114-118.

63. Thilen U. Infective endocarditis in adults with congenital heart disease. *Curr Infect Dis Rep* 2003;5:300-306.

64. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Igual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1287-1297.

65. Lockhart PB, Brennan MT, Fox PC, Norton HJ, Jernigan DB, Strausbaugh LJ. Decision-making on the use of antimicrobial prophylaxis for dental procedures: a survey of infectious disease consultants and review. *Clin Infect Dis* 2002;34: 1621-1626.

66. Martin MV, Longman LP, Forde MP, Butterworth ML. Infective endocarditis and dentistry: the legal basis for an association. *Br Dent J* 2007;203:E1; discussion 38-39.

67. Prendergast BD. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006;92: 879-885.

68. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, Casalta JP, Gouvernet J, Derumeaux G, Iarussi D, Ambrosi P, Calabro R, Riberi A, Collart F, Metras D, Lepidi H, Raoult D, Harle JR, Weiller PJ, Cohen A, Habib G. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112:69-75.

69. Perez de Isla L, Zamorano J, Lennie V, Vazquez J, Ribera JM, Macaya C. Negative blood culture infective endocarditis in the elderly: long-term follow-up. *Gerontology* 2007;53:245-249.

70. Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:319-337, ix.

71. Greaves K, Mou D, Patel A, Celermajer DS. Clinical criteria and the appropriate use of transthoracic echocardiography for the exclusion of infective endocarditis. *Heart* 2003;89:273-275.

72. Petti CA Jr., Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;21:219-233, vii.

73. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2004;90:614-617.

74. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J* 2007;154:923-928.

75. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004;90:1020-1024.

76. Chirillo F, Pedrocco A, De Leo A, Bruni A, Totis O, Meneghetti P, Stritoni P. Impact of harmonic imaging on transthoracic echocardiographic identification of infective endocarditis and its complications. *Heart* 2005;91:329-333.

77. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, Mueller S, Plass A, Mueller L, Bartel T, Wolf F, Alkadhi H. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:436-444.

78. Raoult D, Casalta JP, Richet H, Khan M, Bernit E, Rovey C, Branger S, Gouriet F, Imbert G, Bothello E, Collart F, Habib G. Contribution of systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005;43:5238-5242.

79. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Ravaud P, Vahanian A. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91:571-575.

80. Delahaye F, Rial MO, de Gevigney G, Ecochard R, Delaye J. A critical appraisal of the quality of the management of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:788-793.

81. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood

cultures. *Clin Infect Dis* 2005;41:1677-1680.

82. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. *Heart* 2003;89:258-262.

83. Brouqui P, Raoult D. New insight into the diagnosis of fastidious bacterial endocarditis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;47:1-13.

84. Watkin RW, Lang S, Lambert PA, Littler WA, Elliott TS. The serological diagnosis of staphylococcal infective endocarditis. *J Infect* 2006;53:301-307.

85. Millar BC, Moore JE. Current trends in the molecular diagnosis of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:353-365.

86. Breikopf C, Hammel D, Scheld HH, Peters G, Becker K. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation* 2005;111:1415-1421.

87. Rovey C, Greub G, Lepidi H, Casalta JP, Habib G, Collart F, Raoult D. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005;43:163-167.

88. Branger S, Casalta JP, Habib G, Collard F, Raoult D. Streptococcus pneumonia endocarditis: persistence of DNA on heart valve material 7 years after infectious episode. *J Clin Microbiol* 2003;41:4435-4437.

89. Fenollar F, Raoult D. Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30 Suppl 1:S7-S15.

90. Fenollar F, Goncalves A, Esterni B, Azza S, Habib G, Borg JP, Raoult D. A serum protein signature with high diagnostic value in bacterial endocarditis: results from a study based on surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Infect Dis* 2006;194:1356-1366.

91. Millar B, Moore J, Mallon P, Xu J, Crowe M, McClurg R, Raoult D, Earle J, Hone R, Murphy P. Molecular diagnosis of infective endocarditis - a new Duke's criterion. *Scand J Infect Dis* 2001;33:673-680.

92. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96:200-209.

93. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med* 1996;100:629-633.

94. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr, Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-638.

95. Prendergast BD. Diagnostic criteria and problems in infective endocarditis. *Heart* 2004;90:611-613.

96. San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, Ronderos R, Stoermann W, Gomez I, Fernandez-Aviles F. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007;120:369 e1-e7.

97. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, Sexton DJ, Corey GR, Wang A. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1745-1749.

98. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003; 289: 1933-1940.

99. Mansur AJ, Grinberg M, Cardoso RH, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Determinants of prognosis in 300 episodes of infective endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;44:2-10.

100. Wallace SM, Walton BI, Kharbanda RK, Hardy R, Wilson AP, Swanton RH. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart* 2002;88: 53-60.

101. Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Tauber M, Carrel T, Seiler C. Infective

endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart* 2002;88:61-66.

102. Delahaye F, Alla F, Beguinot I, Bruneval P, Doco-Lecompte T, Lacassin F, Selton-Suty C, Vandenesch F, Vernet V, Hoen B. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007;39:849-857.

103. Duval X, Alla F, Doco-Lecompte T, Le Moing V, Delahaye F, Mainardi JL, Plesiat P, Celard M, Hoen B, Leport C. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *Eur Heart J* 2007; 28: 59-64.

104. Jassal DS, Neilan TG, Pradhan AD, Lynch KE, Vlahakes G, Agnihotri AK, Picard MH. Surgical management of infective endocarditis: early predictors of short-term morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 2006;82:524-529.

105. Castillo JC, Anguita MP, Ramirez A, Siles JR, Torres F, Mesa D, Franco M, Munoz I, Concha M, Valles F. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart* 2000;83:525-530.

106. Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Pare C, Almirante B, Munoz P, Rizzi M, Naber C, Logar M, Tattevin P, Iarussi DL, Selton-Suty C, Jones SB, Casabe J, Morris A, Corey GR, Cabell CH. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007;297: 1354-1361.

107. Revilla A, Lopez J, Vilacosta I, Villacorta E, Rollan MJ, Echevarria JR, Carrascal Y, Di Stefano S, Fulquet E, Rodriguez E, Fiz L, San Roman JA. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2007;28:65-71.

108. Durack DT, Pelletier LL, Petersdorf RG. Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. II. Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci. *J Clin Invest* 1974;53:829-833.

109. Wilson WR, Geraci JE, Wilkowske CJ, Washington JA 2nd. Short-term intramuscular therapy with procaine penicillin plus streptomycin for infective endocarditis due to viridans streptococci. *Circulation* 1978;57:1158-1161.

109a. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, MacCulloch D, Kerr AR, West T. Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: Implications for duration of treatment after surgery. *Clin Infect Dis* 2005;41:187-194.

110. Elliott TS, Foweraker J, Gould FK, Perry JD, Sandoe JA. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:971-981.

111. Westling K, Aufwerber E, Ekdahl C, Friman G, Gardlund B, Julander I, Olaison L, Olesund C, Rundstrom H, Snygg-Martin U, Thalme A, Werner M, Hogevik H. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2007;39:929-946.

112. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650-655.

113. Francioli P, Ruch W, Stamboulian D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: a prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995;21:1406-1410.

114. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992;267:264-267.

115. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, Dismukes W, Drew RH, Durack DT. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis* 1998;27:1470-1474.

116. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, Bouvet A, Pocard JJ, Carbon C. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis* 1989;159:938-944.

117. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis

of 104 cases. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:507-521.

118. Venditti M, Tarasi A, Capone A, Galie M, Menichetti F, Martino P, Serra P. Teicoplanin in the treatment of enterococcal endocarditis: clinical and microbiological study. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:449-452.

119. Moet GJ, Dowzicky MJ, Jones RN. Tigecycline (GAR-936) activity against *Streptococcus gallolyticus* (bovis) and viridans group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:333-336.

120. Levy CS, Kogulan P, Gill VJ, Croxton MB, Kane JG, Lucey DR. Endocarditis caused by penicillin-resistant viridans streptococci: 2 cases and controversies in therapy. *Clin Infect Dis* 2001;33:577-579.

121. Knoll B, Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1585-1592.

122. Hsu RB, Lin FY. Effect of penicillin resistance on presentation and outcome of nonenterococcal streptococcal infective endocarditis. *Cardiology* 2006;105: 234-239.

123. Shelburne SA 3rd, Greenberg SB, Aslam S, Tweardy DJ. Successful ceftriaxone therapy of endocarditis due to penicillin non-susceptible viridans streptococci. *J Infect* 2007;54:e99-101.

124. Martinez E, Miro JM, Almirante B, Aguado JM, Fernandez-Viladrich P, Fernandez-Guerrero ML, Villanueva JL, Dronda F, Moreno-Torrico A, Montejo M, Llinares P, Gatell JM. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis* 2002;35:130-139.

125. Friedland IR Jr., McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994;331: 377-382.

126. Lefort A, Lortholary O, Casassus P, Selton-Suty C, Guillemin L, Mainardi J L. Comparison between adult endocarditis due to beta-hemolytic streptococci (serogroups A, B, C, and G) and *Streptococcus milleri*: a multicenter study in France. *Arch Intern Med* 2002;162:2450-2456.

127. Sambola A, Miro JM, Tornos MP, Almirante B, Moreno-Torrico A, Gurgui M, Martinez E, Del Rio A, Azqueta M, Marco F, Gatell JM. *Streptococcus agalactiae* infective endocarditis: analysis of 30 cases and review of the literature, 1962-1998. *Clin Infect Dis* 2002;34:1576-1584.

128. Stein DS, Nelson KE. Endocarditis due to nutritionally deficient streptococci: therapeutic dilemma. *Rev Infect Dis* 1987;9:908-916.

129. Lin CH, Hsu RB. Infective endocarditis caused by nutritionally variant streptococci. *Am J Med Sci* 2007;334:235-239.

130. Cone LA, Sontz EM, Wilson JW, Mitruka SN. *Staphylococcus capitis* endocarditis due to a transvenous endocardial pacemaker infection: case report and review of *Staphylococcus capitis* endocarditis. *Int J Infect Dis* 2005;9:335-339.

131. Sandoe JA, Kerr KG, Reynolds GW, Jain S. *Staphylococcus capitis* endocarditis: two cases and review of the literature. *Heart* 1999;82:e1.

132. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. *Ann Intern Med* 1982;97:496-503.

133. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, Rupp ME, Chambers HF, Karchmer AW, Boucher HW. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009;48:713-721.

134. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Corey GR, Selton-Suty C, Hoen B. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Clin Infect Dis* 2004;38:1323-1327.

135. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment

of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA* 1998; 279: 1537-1541.

136. O'Connor S, Andrew P, Batt M, Becquemin JP. A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection. *J Vasc Surg* 2006; 44: 38-45.

137. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2463-2467.

138. Howden BP, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3039-3047.

139. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, Levine DP, Chambers HF, Tally FP, Vigliani GA, Cabell CH, Link AS, DeMeyer I, Filler SG, Zervos M, Cook P, Parsonnet J, Bernstein JM, Price CS, Forrest GN, Fatkenheuer G, Gareca M, Rehm SJ, Brodt HR, Tice A, Cosgrove SE. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653-665.

140. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 2007;120:S28-S33.

141. Rose WE, Leonard SN, Sakoulas G, Kaatz GW, Zervos MJ, Sheth A, Carpenter CF, Rybak MJ. Daptomycin activity against *Staphylococcus aureus* following vancomycin exposure in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:831-836.

142. Guignard B, Entenza JM, Moreillon P. Beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:479-489.

143. Vouillamoz J, Entenza JM, Feger C, Glauser MP, Moreillon P. Quinupristin-dalfopristin combined with beta-lactams for treatment of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* constitutively resistant to macrolidolincosamide-streptogramin B antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1789-1795.

144. Jacqueline C, Navas D, Batard E, Miegerville AF, Le Mabecque V, Kergueris MF, Bugnon D, Potel G, Caillon J. In vitro and in vivo synergistic activities of linezolid combined with subinhibitory concentrations of imipenem against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:45-51.

145. Perichon B, Courvalin P. Synergism between beta-lactams and glycopeptides against VanA-type methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and heterologous expression of the *vanA* operon. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50: 3622-3630.

146. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:1018-1032.

147. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002;34:159-166.

148. Gavalda J, Len O, Miro JM, Munoz P, Montejo M, Alarcon A, de la Torre-Cisneros J, Pena C, Martinez-Lacasa X, Sarria C, Bou G, Aguado JM, Navas E, Romeu J, Marco F, Torres C, Tornos P, Planes A, Falco V, Almirante B, Pahissa A. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007;146:574-579.

149. Das M, Badley AD, Cockerill FR, Steckelberg JM, Wilson WR. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med* 1997;48:25-33.

150. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:98-118.

151. Morpeth S Jr., Murdoch D, Cabell CH, Karchmer AW, Pappas P, Levine D, Nacinovich F, Tattevin P, Fernandez-Hidalgo N, Dickerman S, Bouza E, Del Rio A, Lejko-Zupanc T, de Oliveira Ramos A, Iarussi D, Klein J, Chirouze C, Bedimo R, Corey GR, Fowler VG

- Jr. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 829-835.
152. Houpikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:162-173.
 153. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:177-207.
 154. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001;32:50-62.
 155. Garzoni C, Nobre VA, Garbino J. *Candida parapsilosis* endocarditis: a comparative review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:915-926.
 156. Lye DC, Hughes A, O'Brien D, Athan E. *Candida glabrata* prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:753-755.
 157. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3546-3548.
 158. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, Gainer RB, Kunkel MJ, Yancey RW, Williams DN. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2004;38:1651-1672.
 159. Andrews MM, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;33:203-209.
 160. Monteiro CA, Cobbs CG. Outpatient management of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 2001;3:319-327.
 161. Huminer D, Bishara J, Pitlik S. Home intravenous antibiotic therapy for patients with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:330-334.
 162. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, Fowler VG Jr, Woods CW, Engemann JJ, Corey GR, Harding T, Cabell CH. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007;44:364-372.
 163. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* 2003;290:3207-3214.
 164. Delahaye F, Celard M, Roth O, de Gevigney G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. *Heart* 2004;90:618-620.
 165. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, Gariboldi V, Casalta JP, Riberi A, Giorgi R, Gouriet F, Tafanelli L, Avierinos JF, Renard S, Collart F, Raoult D, Habib G. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J* 2009; in press.
 166. Di Salvo G, Thuny F, Rosenberg V, Pergola V, Belliard O, Derumeaux G, Cohen A, Iarussi D, Giorgi R, Casalta JP, Caso P, Habib G. Endocarditis in the elderly: clinical, echocardiographic, and prognostic features. *Eur Heart J* 2003; 24:1576-1583.
 167. Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol* 2007;22:77-83.
 168. Piper C, Hetzer R, Korfer R, Bergemann R, Horstkotte D. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis; the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J* 2002;23:79-86.
 169. De Castro S, d'Amati G, Cartoni D, Venditti M, Magni G, Gallo P, Beni S, Fiorelli M, Fedele F, Pandian NG. Valvular perforation in left-sided infective endocarditis: a prospective echocardiographic evaluation and clinical outcome. *Am Heart J* 1997;134:656-664.
 170. Vilacosta I, San Roman JA, Sarria C, Iturralde E, Graupner C, Batlle E, Peral V, Aragoncillo P, Stoermann W. Clinical, anatomic, and echocardiographic characteristics of aneurysms of the mitral valve. *Am J Cardiol* 1999;84:110-113, A119.
 171. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A,

Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-2550.

172. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 954-970.

173. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, Bitigen A, Karaahmet T, Sonmez K, Izgi A, Degertekin M, Basaran Y. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2007;99: 1429-1433.

174. Miro JM Jr., Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, Olaison L, Eykyn S, Hoen B, Abrutyn E, Raoult D, Bayer A, Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2005;41: 507-514.

175. Bouza E, Menasalvas A, Munoz P, Vasallo FJ, del Mar Moreno M, Garcia Fernandez MA. Infective endocarditis—a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:298-307.

176. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230-268.

177. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, Cabell CH, San Roman JA, Vilacosta I, Almirante B, Ripoll T, Farinas MC, Anguita M, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Bolao I, Munoz P, de Alarcon A, Sarria C, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Moreno A, Corey GR. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;98:1254-1260.

178. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, de Alarcon A, Anguita M, Almirante B, Evangelista A, Cabell CH, Vilacosta I, Ripoll T, Munoz P, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Sarria C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Rufi G, Miralles F, Pare C, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR, Del Rio A, Corey GR. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol* 2006;98:1261-1268.

179. Daniel WG, Flachskampf FA. Infective endocarditis. In: Camm AJ, Lušcher TF, Serruys PW, eds. *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p671-684.

180. Leung DY, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Role of transoesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess. *Br Heart J* 1994;72:175-181.

181. Graupner C, Vilacosta I, SanRoman J, Ronderos R, Sarria C, Fernandez C, Mujica R, Sanz O, Sanmartin JV, Pinto AG. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1204-1211.

182. Lengyel M. The impact of transesophageal echocardiography on the management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis* 1997;6:204-211.

183. Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ, Ross JJJ, Applegate PM, Jutzy KR, Mintz GS, Chandrasekaran K. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. Clinical and surgical implications. *Circulation* 1992;86:353-362.

184. Chan KL. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective

endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ* 2002;167:19-24.

185. Tingleff J, Egeblad H, Gotzsche CO, Baandrup U, Kristensen BO, Pilegaard H, Pettersson G. Perivalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J* 1995;130:93-100.

186. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, Almirante B, Anguita M, Munoz P, Roman JA, de Alarcon A, Ripoll T, Navas E, Gonzalez-Juanatey C, Cabell CH, Sarria C, Garcia-Bolao I, Farinas MC, Leta R, Rufi G, Miralles F, Pare C, Evangelista A, Fowler VG Jr, Mestres CA, de Lazzari E, Guma JR. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J* 2005;26:288-297.

187. Jenkins NP, Habib G, Prendergast BD. Aorto-cavitary fistulae in infective endocarditis: understanding a rare complication through collaboration. *Eur Heart J* 2005;26:213-214.

188. Bashore TM Jr., Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol* 2006;31:274-352.

189. Manzano MC, Vilacosta I, San Roman JA, Aragoncillo P, Sarria C, Lopez D, Lopez J, Revilla A, Manchado R, Hernandez R, Rodriguez E. [Acute coronary syndrome in infective endocarditis]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:24-31.

190. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, Ross DN. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1177-1182.

191. Knosalla C, Weng Y, Yankah AC, Siniawski H, Hofmeister J, Hammerschmidt R, Loebe M, Hetzer R. Surgical treatment of active infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess—11 year results. *Eur Heart J* 2000;21:490-497.

192. Bishara J, Leibovici L, Gartman-Israel D, Sagie A, Kazakov A, Miroshnik E, Ashkenazi S, Pitlik S. Long-term outcome of infective endocarditis: the impact of early surgical intervention. *Clin Infect Dis* 2001;33:1636-1643.

193. Remadi JP, Habib G, Nadji G, Brahim A, Thuny F, Casalta JP, Peltier M, Tribouilloy C. Predictors of death and impact of surgery in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1295-1302.

194. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, Brahim A, Nadji G, Riberi A, Collart F, Renard S, Raoult D, Habib G. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007;28:1155-1161.

195. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvernet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raoult D, Luccioni R. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1069-1076.

196. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliencio CP, Giuliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114:635-640.

197. De Castro S, Magni G, Beni S, Cartoni D, Fiorelli M, Venditti M, Schwartz SL, Fedele F, Pandian NG. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997;80:1030-1034.

198. Heinle S, Wilderman N, Harrison JK, Waugh R, Bashore T, Nicely LM, Durack D, Kisslo J. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis. Duke Endocarditis Service. *Am J Cardiol* 1994;74:799-801.

199. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992;13: 446-452.

200. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, Mancini L,

- Sanz O, Sanmartin JV, Stoermann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1489-1495.
201. Erbel R, Liu F, Ge J, Rohmann S, Kupferwasser I. Identification of high-risk subgroups in infective endocarditis and the role of echocardiography. *Eur Heart J* 1995;16:588-602.
202. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, Rosas E, Davidoff R, Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1191-1199.
203. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:631-638.
204. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, Doco-Lecompte T, Eisen DP, Fortes CQ, Fowler VG Jr, Lerakis S, Miro JM, Pappas P, Peterson GE, Rubinstein E, Sexton DJ, Suter F, Tornos P, Verhagen DW, Cabell CH. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007;154:1086-1094.
205. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, Durack DT, Corey GR, Anderson DJ, Ryan T, Lukes AS, Sexton DJ. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001;142:75-80.
206. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10: 562-568.
207. Rohmann S, Erbel R, Darius H, Gorge G, Makowski T, Zotz R, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis by monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:465-474.
208. Pergola V, Di Salvo G, Habib G, Avierinos JF, Philip E, Vailloud JM, Thuny F, Casalta JP, Ambrosi P, Lambert M, Riberi A, Ferracci A, Mesana T, Metras D, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Comparison of clinical and echocardiographic characteristics of *Streptococcus bovis* endocarditis with that caused by other pathogens. *Am J Cardiol* 2001;88:871-875.
209. Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, Andreana A, Gambardella M, Ragone E, Precone DF, Utili R, Ruggiero G. Risk factors for 'major' embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003; 146:311-316.
210. Fabri J Jr, Issa VS, Pomerantzeff PM, Grinberg M, Barretto AC, Mansur AJ. Time related distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2006;110:334-339.
211. Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J, Darius H. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1365-1371.
212. Anavekar NS, Tleyjeh IM, Mirzoyev Z, Steckelberg JM, Haddad C, Khandaker MH, Wilson WR, Chandrasekaran K, Baddour LM. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007;44:1180-1186.
213. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, Robinson TI, Moher D. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:775-780.
214. Shapira Y, Weisenberg DE, Vaturi M, Sharoni E, Raanani E, Sahar G, Vidne BA, Battler A, Sagie A. The impact of intraoperative transesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Isr Med Assoc J* 2007;9:299-302.
215. Acar C. Early surgery in mitral valve endocarditis: it is sometimes too early. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:947; author reply 948.
216. de Kerchove L, Vanoverschelde JL, Poncelet A, Glineur D, Rubay J, Zech F, Noirhomme P, El Khoury G. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:592-599.
217. Edwards MB, Ratnatunga CP, Dore CJ, Taylor KM. Thirty-day mortality and longterm

survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:156-164.

218. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, Deloche A, Chauvaud S, Couetil JP, Carpentier A. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990;49:706-711; discussion 712-703.

219. David TE, Regesta T, Gavra G, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of paravalvular abscess: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:43-48.

220. Nataf P, Jault F, Dorent R, Vaissier E, Bors V, Pavie A, Cabrol C, Gandjbakhch I. Extra-annular procedures in the surgical management of prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl B:99-102.

221. Vistarini N, d'Alessandro C, Aubert S, Jault F, Acar C, Pavie A, Gandjbakhch I. Surgery for infective endocarditis on mitral annulus calcification. *J Heart Valve Dis* 2007;16:611-616.

222. Ali M, Iung B, Lansac E, Bruneval P, Acar C. Homograft replacement of the mitral valve: eight-year results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:529-534.

223. Kabbani S, Jamil H, Nabhani F, Hamoud A, Katan K, Sabbagh N, Kouksi A, Kabbani L, Hamed G. Analysis of 92 mitral pulmonary autograft replacement (Ross II) operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:902-908.

224. Lopes S, Calvino P, de Oliveira F, Antunes M. Allograft aortic root replacement in complex prosthetic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:126-130; discussion 131-132.

225. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, Marullo AG, Pettersson GB, Cosgrove DM. Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2002;74:650-659; discussion 659.

226. Avierinos JF, Thuny F, Chalvignac V, Giorgi R, Tafanelli L, Casalta JP, Raoult D, Mesana T, Collart F, Metras D, Habib G, Riberi A. Surgical treatment of active aortic endocarditis: homografts are not the cornerstone of outcome. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1935-1942.

227. Krasopoulos G, David TE, Armstrong S. Custom-tailored valved conduit for complex aortic root disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:3-7.

228. Guerra JM, Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Almirante B, Murtra M, Soler-Soler J. Long term results of mechanical prostheses for treatment of active infective endocarditis. *Heart* 2001;86:63-68.

229. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Bekkers JA, Kappetein AP, Roos JW, Eijkemans MJ, Bogers AJ. Allografts for aortic valve or root replacement: insights from an 18-year single-center prospective follow-up study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:851-859.

230. Prat A, Fabre OH, Vincentelli A, Doisy V, Shaaban G. Ross operation and mitral homograft for aortic and tricuspid valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1450-1452.

231. Schmidtke C, Dahmen G, Sievers HH. Subcoronary Ross procedure in patients with active endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;83:36-39.

232. Obadia JF, Henaine R, Bergerot C, Ginon I, Nataf P, Chavanis N, Robin J, Andre-Fouet X, Ninet J, Raisky O. Monobloc aorto-mitral homograft or mechanical valve replacement: a new surgical option for extensive bivalvular endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:243-245.

233. Pavie A. Heart transplantation for end-stage valvular disease: indications and results. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:100-105.

234. Delay D, Pellerin M, Carrier M, Marchand R, Auger P, Perrault LP, Hebert Y, Cartier R, Page P, Pelletier LC. Immediate and long-term results of valve replacement for native and prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1219-1223.

235. Alexiou C, Langley SM, Stafford H, Lowes JA, Livesey SA, Monro JL. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1448-1454.

236. Kaiser SP, Melby SJ, Zierer A, Schuessler RB, Moon MR, Moazami N, Pasque MK, Huddleston C, Damiano RJ Jr, Lawton JS. Long-term outcomes in valve replacement surgery for infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;83:30-35.

237. David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: a continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:144-149.
238. Ruttman E, Legit C, Poelzl G, Mueller S, Chevtchik O, Cottogni M, Ulmer H, Pachinger O, Laufer G, Mueller LC. Mitral valve repair provides improved outcome over replacement in active infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:765-771.
239. Thuny F, Beurtheret S, Gariboldi V, Mancini J, Avierinos JF, Riberi A, Casalta JP, Gouret F, Tafanelli L, Giorgi R, Collart F, Raoult D, Habib G. Outcome after surgical treatment performed within the first week of antimicrobial therapy during infective endocarditis: a prospective study. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101:687-695.
240. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000;160:2781-2787.
241. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, Corey GR, Cabell CH, Sanders LL, Sexton DJ. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology* 2003;61:1341-1346.
242. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1745-1755.
243. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, Stuart RS, Cameron DE, Baumgartner WA, Greene PS. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1125-1129; discussion 1130.
244. Jault F, Gandjbakhch I, Rama A, Nectoux M, Bors V, Vaissier E, Nataf P, Pavie A, Cabrol C. Active native valve endocarditis: determinants of operative death and late mortality. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1737-1741.
245. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte D. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2001;10:703-711.
246. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Hofer D, Poewe W, Laufer G, Muller LC. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006;37:2094-2099.
247. Angstwurm K, Borges AC, Halle E, Schielke E, Einhaupl KM, Weber JR. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. *J Neurol* 2004;251:1220-1226.
248. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:473-475.
249. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Sullam PM, Filler SG, Bayer AS. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation* 1999;99:2791-2797.
250. Kupferwasser LI, Yeaman MR, Nast CC, Kupferwasser D, Xiong YQ, Palma M, Cheung AL, Bayer AS. Salicylic acid attenuates virulence in endovascular infections by targeting global regulatory pathways in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2003;112:222-233.
251. Nicolau DP, Tessier PR, Nightingale CH. Beneficial effect of combination antiplatelet therapy on the development of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:159-161.
252. Chan KL, Tam J, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek M, Robinson T, Williams K. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;46:37-41.
253. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345:1318-1330.
254. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis* 2006;6:742-748.

255. Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:745-748.
256. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 1978;57:329-343.
257. Huston J 3rd, Nichols DA, Luetmer PH, Goodwin JT, Meyer FB, Wiebers DO, Weaver AL. Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: importance of aneurysm size. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1607-1614.
258. White PM, Teasdale EM, Wardlaw JM, Easton V. Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort. *Radiology* 2001;219:739-749.
259. Ahmadi J, Tung H, Giannotta SL, Destian S. Monitoring of infectious intracranial aneurysms by sequential computed tomographic/magnetic resonance imaging studies. *Neurosurgery* 1993;32:45-49; discussion 49-50.
260. Chapot R, Houdart E, Saint-Maurice JP, Aymard A, Mounayer C, Lot G, Merland JJ. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms. *Radiology* 2002;222:389-396.
261. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* 1998;49:96-101.
262. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, Hammond LA, Howie AJ, Lipkin GW, Littler WA. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1782-1787.
263. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, Regnier B, Vachon F. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 1995;108:688-694.
264. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Crespo F, Garcia-Porrúa C, Corredoira J, Vidan J, Gonzalez-Juanatey JR. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:9-19.
265. Morelli S, Carmenini E, Caporossi AP, Aguglia G, Bernardo ML, Gurgo AM. Spondylodiscitis and infective endocarditis: case studies and review of the literature. *Spine* 2001;26:499-500.
266. Le Moal G, Roblot F, Paccalin M, Sosner P, Burucoa C, Roblot P, Becq-Giraudon B. Clinical and laboratory characteristics of infective endocarditis when associated with spondylodiscitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21: 671-675.
267. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodriguez D, Gasser I, Villanueva C, Pahissa A. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 2005;118:1287.
268. Lerner RM, Spataro RF. Splenic abscess: percutaneous drainage. *Radiology* 1984; 153:643-645.
269. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol* 1992;17:262-266.
270. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:507-521.
271. Steckelberg JM, Murphy JG, Wilson WR. Management of complications of infective endocarditis. In: Kaye D, ed. *Infective endocarditis*. New York: Raven Press; 1992. p435-453.
272. Martinez-Selles M, Munoz P, Estevez A, del Castillo R, Garcia-Fernandez MA, Rodriguez-Creixems M, Moreno M, Bouza E. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1213-1217.
273. Heiro M, Helenius H, Hurme S, Savunen T, Metsarinne K, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Long-term outcome of infective endocarditis: a study on patients surviving over one year after the initial episode treated in a Finnish teaching hospital during 25 years. *BMC Infect Dis* 2008;8:49.
274. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, Gil M, Galve E, Almirante B, Soler-

- Soler J. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992;117:567-572.
275. Mansur AJ, Dal Bo CM, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PM. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J* 2001;141:78-86.
276. Baddour LM. Twelve-year review of recurrent native-valve infective endocarditis: a disease of the modern antibiotic era. *Rev Infect Dis* 1988;10:1163-1170.
277. Heiro M, Helenius H, Makila S, Hohenthal U, Savunen T, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P. Infective endocarditis in a Finnish teaching hospital: a study on 326 episodes treated during 1980-2004. *Heart* 2006;92:1457-1462.
278. Hagl C, Galla JD, Lansman SL, Fink D, Bodian CA, Spielvogel D, Griep RB. Replacing the ascending aorta and aortic valve for acute prosthetic valve endocarditis: is using prosthetic material contraindicated? *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1781-S1785; discussion S1792-S1799.
279. Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996;335:407-416.
280. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:274-281.
281. Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Prosthetic valve endocarditis. *Heart* 2001;85:590-593.
282. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1151-1158.
283. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, Giorgi R, Brahim A, Amazouz M, Remadi JP, Nadji G, Casalta JP, Cuviaux F, Avierinos JF, Lescure X, Riberi A, Weiller PJ, Metras D, Raoult D. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005;91:954-959.
284. Lopez J, Revilla A, Vilacosta I, Villacorta E, Gonzalez-Juanatey C, Gomez I, Rollan MJ, San Roman JA. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 2007;28:760-765.
285. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, Garcia M, Lefevre J, Biou F, Maximovitch-Rodaminoff A, Fournier PE, Ambrosi P, Velut JG, Cribier A, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2023-2029.
286. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis* 1997;25:713-719.
287. Perez-Vazquez A, Farinas MC, Garcia-Palomo JD, Bernal JM, Revuelta JM, Gonzalez-Macias J. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med* 2000;160:1185-1191.
288. Tornos P, Almirante B, Olona M, Permanyer G, Gonzalez T, Carballo J, Pahissa A, Soler-Soler J. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis* 1997;24:381-386.
289. Akowuah EF, Davies W, Oliver S, Stephens J, Riaz I, Zadik P, Cooper G. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart* 2003;89:269-272.
290. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998;26:1302-1309.
291. Gordon SM 3rd, Serkey JM, Longworth DL, Lytle BW, Cosgrove DM 3rd. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992-1997. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1388-1392.
292. Sohail MR, Martin KR, Wilson WR, Baddour LM, Harmsen WS, Steckelberg JM. Medical versus surgical management of Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis. *Am J*

Med 2006;119:147-154.

293. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, Miro JM, Corey GR, Olaison L, Stafford JA, Mestres CA, Cabell CH. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J* 2005;150:1086-1091.

294. Truninger K, Attenhofer Jost CH, Seifert B, Vogt PR, Follath F, Schaffner A, Jenni R. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? *Heart* 1999;82:714-720.

295. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008;101:1174-1178.

296. Rundstrom H, Kennergren C, Andersson R, Alestig K, Hogevik H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand J Infect Dis* 2004;36:674-679.

297. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, Gewitz MH, Jacobs AK, Levison ME, Newburger JW, Pallasch TJ, Wilson WR, Baltimore RS, Falace DA, Shulman ST, Tani LY, Taubert KA. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 2003;108:2015-2031.

298. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007;167:669-675.

299. Duval X, Selton-Suty C, Alla F, Salvador-Mazenq M, Bernard Y, Weber M, Lacassin F, Nazeyrolas P, Chidiac C, Hoen B, Leport C. Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 1-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 2004;39: 68-74.

300. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner S, Baddour LM. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1851-1859.

301. Klug D, Wallet F, Lacroix D, Marquie C, Kouakam C, Kacet S, Courcol R. Local symptoms at the site of pacemaker implantation indicate latent systemic infection. *Heart* 2004;90:882-886.

302. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Jenkins SM, Baddour LM. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc* 2008;83:46-53.

303. Da Costa A, Lelievre H, Kirkorian G, Celard M, Chevalier P, Vandenesch F, Etienne J, Touboul P. Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study. *Circulation* 1998;97:1791-1795.

304. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, Sadoul N, Rey JL, Lande G, Lazarus A, Victor J, Barnay C, Grandbastien B, Kacet S. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation* 2007;116:1349-1355.

305. Klug D, Lacroix D, Savoye C, Goullard L, Grandmougin D, Hennequin JL, Kacet S, Lekieffre J. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997;95:2098-2107.

306. Cacoub P, Leprince P, Nataf P, Hausfater P, Dorent R, Wechsler B, Bors V, Pavie A, Piette JC, Gandjbakhch I. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1998;82:480-484.

307. Vilacosta I, Sarria C, San Roman JA, Jimenez J, Castillo JA, Iturralde E, Rollan MJ, Martinez Elbal L. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation* 1994;89:2684-2687.

308. Victor F, De Place C, Camus C, Le Breton H, Leclercq C, Pavin D, Mabo P, Daubert C. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart* 1999;81:82-87.

309. Dalal A, Asirvatham SJ, Chandrasekaran K, Seward JB, Tajik AJ. Intracardiac echocardiography in the detection of pacemaker lead endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr*

2002;15:1027-1028.

310. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med* 2000;133:604-608.

311. Dumont E, Camus C, Victor F, de Place C, Pavin D, Alonso C, Mabo P, Daubert JC. Suspected pacemaker or defibrillator transvenous lead infection. Prospective assessment of a TEE-guided therapeutic strategy. *Eur Heart J* 2003; 24:1779-1787.

312. Love CJ, Wilkoff BL, Byrd CL, Belott PH, Brinker JA, Fearnot NE, Friedman RA, Furman S, Goode LB, Hayes DL, Kawanishi DT, Parsonnet V, Reiser C, Van Zandt HJ. Recommendations for extraction of chronically implanted transvenous pacing and defibrillator leads: indications, facilities, training. North American Society of Pacing and Electrophysiology Lead Extraction Conference Faculty. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:544-551.

313. Meier-Ewert HK, Gray ME, John RM. Endocardial pacemaker or defibrillator leads with infected vegetations: a single-center experience and consequences of transvenous extraction. *Am Heart J* 2003;146:339-344.

314. Ruttman E, Hangler HB, Kilo J, Hofer D, Muller LC, Hintringer F, Muller S, Laufer G, Antretter H. Transvenous pacemaker lead removal is safe and effective even in large vegetations: an analysis of 53 cases of pacemaker lead endocarditis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:231-236.

315. Del Rio A, Anguera I, Miro JM, Mont L, Fowler VG Jr, Azqueta M, Mestres CA. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrode lead extraction on outcome. *Chest* 2003;124:1451-1459.

316. Bracke FA, Meijer A, van Gelder LM. Pacemaker lead complications: when is extraction appropriate and what can we learn from published data? *Heart* 2001;85:254-259.

317. Jenkins SM, Hawkins NM, Hogg KJ. Pacemaker endocarditis in patients with prosthetic valve replacements: case trilogy and literature review. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:1279-1283.

318. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A, Isaz K, Touboul P. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation* 1998;97:1796-1801.

319. Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2000;30:374-379.

320. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis* 2002; 185:1761-1766.

321. Cooper HL, Brady JE, Ciccarone D, Tempalski B, Gostnell K, Friedman SR. Nationwide increase in the number of hospitalizations for illicit injection drug use-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007;45:1200-1203.

322. Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, Moore RD, Wilson LE. Incidence of, risk factors for clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:426-432.

323. Moss R, Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart* 2003;89:577-581.

324. Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheshwari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1995;155:1641-1648.

325. Graves MK, Soto L. Left-sided endocarditis in parenteral drug abusers: recent experience at a large community hospital. *South Med J* 1992;85:378-380.

326. San Roman JA, Vilacosta I, Sarria C, Garcimartin I, Rollan MJ, Fernandez-Aviles F. Eustachian valve endocarditis: is it worth searching for? *Am Heart J* 2001;142:1037-1040.

327. Miro JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Cardiol Clin* 2003;21:167-184, v-vi.

328. Chambers HF, Korzeniowski OM, Sande MA. *Staphylococcus aureus* endocarditis:

- clinical manifestations in addicts and nonaddicts. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:170-177.
329. San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almeria C, Sanchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1226-1230.
330. San Roman JA, Vilacosta I. Role of transesophageal echocardiography in rightsided endocarditis. *Echocardiography* 1995;12:669-672.
331. Herrera CJ, Mehlman DJ, Hartz RS, Talano JV, McPherson DD. Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography for diagnosis of right-sided cardiac lesions. *Am J Cardiol* 1992;70:964-966.
332. Winslow T, Foster E, Adams JR, Schiller NB. Pulmonary valve endocarditis: improved diagnosis with biplane transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:206-210.
333. Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. *Ann Intern Med* 1993;119:1017-1028.
334. Haverkos HW, Lange WR. From the Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration. Serious infections other than human immunodeficiency virus among intravenous drug abusers. *J Infect Dis* 1990;161:894-902.
335. Martin-Davila P, Navas E, Fortun J, Moya JL, Cobo J, Pintado V, Quereda C, Jimenez-Mena M, Moreno S. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. *Am Heart J* 2005;150:1099-1106.
336. Crane LR, Levine DP, Zervos MJ, Cummings G. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. I. Microbiology, epidemiology, risk factors, and empiric therapy. *Rev Infect Dis* 1986;8:364-373.
337. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. *Rev Infect Dis* 1986;8:374-396.
338. Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR, Kabins SA. Selective survival in pentazocine and tripeleminamine of *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 from drug addicts. *J Infect Dis* 1985;151:209-216.
339. Bisbe J, Miro JM, Latorre X, Moreno A, Mallolas J, Gatell JM, de la Bellacasa JP, Soriano E. Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin: report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;15:910-923.
340. Fortun J, Navas E, Martinez-Beltran J, Perez-Molina J, Martin-Davila P, Guerrero A, Moreno S. Short-course therapy for right-sided endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis* 2001;33:120-125.
341. Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, Almirante B, Ocana I, Pahissa A. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:969-974.
342. Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med* 1988;109:619-624.
343. DiNubile MJ. Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in injection drug users. *Ann Intern Med* 1994;121: 873-876.
344. Rubinstein E, Carbon C. Staphylococcal endocarditis - recommendations for therapy. *Clin Microbiol Infect* 1998;4 Suppl 3:S27-S33.
345. Hecht SR, Berger M. Right-sided endocarditis in intravenous drug users. Prognostic features in 102 episodes. *Ann Intern Med* 1992;117:560-566.
346. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1227-1231.
347. Fortun J, Perez-Molina JA, Anon MT, Martinez-Beltran J, Loza E, Guerrero A. Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother*

1995;39:525-528.

348. Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, Lisowski J, Demarais P, Weinstein RA. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1996;22:40-45.

349. Nahass RG, Weinstein MP, Bartels J, Gocke DJ. Infective endocarditis in intravenous drug users: a comparison of human immunodeficiency virus type 1-negative and -positive patients. *J Infect Dis* 1990;162:967-970.

350. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, Sisson SD, Tidmore WC, vom Eigen KA, Goodman SN, Lietman PS, Petty BG, Flexner C. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996;101:68-76.

351. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal, and staphylococcal endocarditis. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *Heart* 1998;79:207-210.

352. Pettersson G, Carbon C. Recommendations for the surgical treatment of endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4 Suppl 3:S34-S46.

353. Levine DP, Sobel JD. Infections in intravenous drug abusers. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE eds. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 1995. p2696-2709.

354. Lemma M, Vanelli P, Beretta L, Botta M, Antinori A, Santoli C. Cardiac surgery in HIV-positive intravenous drug addicts: influence of cardiopulmonary bypass on the progression to AIDS. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992;40:279-282.

355. Aris A, Pomar JL, Saura E. Cardiopulmonary bypass in HIV-positive patients. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1104-1107; discussion 1107-1108.

356. Gottardi R, Bialy J, Devyatko E, Tschernich H, Czerny M, Wolner E, Seitelberger R. Midterm follow-up of tricuspid valve reconstruction due to active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1943-1948.

357. Musci M, Siniawski H, Pasic M, Grauhan O, Weng Y, Meyer R, Yankah CA, Hetzer R. Surgical treatment of right-sided active infective endocarditis with or without involvement of the left heart: 20-year single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:118-125.

358. Arbulu A, Holmes RJ, Asfaw I. Surgical treatment of intractable right-sided infective endocarditis in drug addicts: 25 years experience. *J Heart Valve Dis* 1993;2:129-137; discussion 138-139.

359. Miyagishima RT, Brumwell ML, Eric Jamieson WR, Munt BI. Tricuspid valve replacement using a cryopreserved mitral homograft. Surgical technique and initial results. *J Heart Valve Dis* 2000;9:805-808; discussion 808-809.

360. Mestres CA, Miro JM, Pare JC, Pomar JL. Six-year experience with cryopreserved mitral homografts in the treatment of tricuspid valve endocarditis in HIV-infected drug addicts. *J Heart Valve Dis* 1999;8:575-577.

361. Moller JH, Anderson RC. 1,000 consecutive children with a cardiac malformation with 26- to 37-year follow-up. *Am J Cardiol* 1992;70:661-667.

362. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart* 2005;91:795-800.

363. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl B:2-6.

364. de Gevigney G, Pop C, Delahaye JP. The risk of infective endocarditis after cardiac surgical and interventional procedures. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl B:7-14.

365. Roder BL, Wandall DA, Espersen F, Frimodt-Moller N, Skinhoj P, Rosdahl VT. Neurologic manifestations in *Staphylococcus aureus* endocarditis: a review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts. *Am J Med* 1997;102:379-386.

366. Di Filippo S, Delahaye F, Semiond B, Celard M, Henaine R, Ninet J, Sassolas F, Bozio

- A. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart* 2006;92:1490-1495.
367. Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, Zehetgruber M, Mundigler G, Wimmer M, Maurer G, Baumgartner H. Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1066-1071.
368. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-e121.
369. Moons P, De Volder E, Budts W, De Geest S, Elen J, Waeytens K, Gewillig M. What do adult patients with congenital heart disease know about their disease, treatment, and prevention of complications? A call for structured patient education. *Heart* 2001;86:74-80.
370. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* 1993;87:1121-1126.
371. Thilen U, Astrom-Olsson K. Does the risk of infective endarteritis justify routine patent ductus arteriosus closure? *Eur Heart J* 1997;18:503-506.
372. Selton-Suty C, Hoen B, Grentzinger A, Houplon P, Maignan M, Juilliere Y, Danchin N, Canton P, Cherrier F. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart* 1997;77:260-263.
373. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-1243.
374. Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA. Infective endocarditis: clinical features in young and elderly patients. *Am J Med* 1987;83:626-634.
375. Werner GS, Schulz R, Fuchs JB, Andreas S, Prange H, Ruschewski W, Kreuzer H. Infective endocarditis in the elderly in the era of transesophageal echocardiography: clinical features and prognosis compared with younger patients. *Am J Med* 1996;100:90-97.
376. Hoen B, Chirouze C, Cabell CH, Selton-Suty C, Duchene F, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Bernard Y, Marco F, Corey GR. Emergence of endocarditis due to group D streptococci: findings derived from the merged database of the International Collaboration on Endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:12-16.
377. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, Hoen B, Miro JM, Eykyn S, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Habib G, Selton-Suty C, Pappas PA, Cabell CH, Corey GR, Marco F, Sexton DJ. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med* 2005;118:759-766.
378. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi MF, Barsic B, Bouza E, Cabell CH, Ramos AI, Fowler V Jr, Hoen B, Konecny P, Moreno A, Murdoch D, Pappas P, Sexton DJ, Spelman D, Tattevin P, Miro JM, van der Meer JT, Utili R. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2008;168:2095-2103.
379. Zamorano J, Sanz J, Moreno R, Almeria C, Rodrigo JL, de Marco E, Serra V, Samedì M, Sanchez-Harguindey L. Better prognosis of elderly patients with infectious endocarditis in the era of routine echocardiography and nonrestrictive indications for valve surgery. *J Am Soc*

Echocardiogr 2002;15:702-707.

380. Foley MR. Cardiac disease. In: Dildy GA, Belfort MA, Saade GR, Phelan JP, Hankins GDV, Clark SL eds. Critical care obstetrics. 4th ed. Malden, MA: Blackwell Science; 2004. p252-274.

381. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. South Med J 2003;96:1156-1157.

382. Dajani AS Jr., Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997;277:1794-1801.

383. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, Mainardi JL, Eykyn SJ, Nash J, James E, Benoit-Lemercier C, Marrie TJ. Outcome and treatment of Bartonella endocarditis. Arch Intern Med 2003;163:226-230.

384. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1921-1933.

385. Ghigo E, Capo C, Aurouze M, Tung CH, Gorvel JP, Raoult D, Mege JL. Survival of Tropheryma whipplei, the agent of Whipple's disease, requires phagosome acidification. Infect Immun 2002;70:1501-1506.

386. Boulou A, Rolain JM, Raoult D. Antibiotic susceptibility of Tropheryma whipplei in MRC5 cells. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:747-752.