



# Препоръки за превенция, диагностика и лечение на инфекциозния ендокардит (нова версия – 2009)

## Работна група на Европейското Кардиологично дружество за Превенция, Диагностика и Лечение на Инфекциозния Ендокардит The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

Одобрени от Европейското Дружество по Клинична Микробиология и Инфекциозни Болести (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)) и от Международното Дружество по Химиотерапия на Инфекции и Рак (International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer).

Европейските препоръки са преведени и се разпространяват с помощта на образователен грант от Дружеството на кардиолозите в България.

Автори/Членове на работната група: Gilbert Habib (Председател) (Франция)\*, Bruno Hoen (Франция), Pilar Tornos (Испания), Franck Thuny (Франция), Bernard Prendergast (Обединено Кралство), Isidre Vilacosta (Испания), Philippe Moreillon (Швейцария), Manuel de Jesus Antunes (Португалия), Ulf Thilen (Швеция), John Lekakis (Гърция), Maria Lengyel (Унгария), Ludwig Muller (Австрия), Christoph K. Naber (Германия), Petros Nihoyannopoulos (Обединено Кралство), Anton Moritz (Германия), Jose Luis Zamorano (Испания).

ESC Комитет за практически указания (CPG): Alec Vahanian (Председател) (Франция), Angelo Auricchio (Швейцария), Jeroen Вах (Холандия), Claudio Sescioni (Италия), Veronica Dean (Франция), Gerasimos Filippatos (Гърция), Christian Funck-Brentano (Франция), Richard Hobbs (Обединено Кралство), Peter Kearney (Ирландия), Theresa McDonagh (Обединено Кралство), Keith McGregor (Франция), Bogdan A. Popescu (Румъния), Zeljko Reiner (Хърватия), Udo Sechtem (Германия), Per Anton Sirnes (Норвегия), Michal Tendera (Полша), Panos Vardas (Гърция), Petr Widimsky (Чехия).

Документът е рецензиран от: Alec Vahanian (CPG Координатор) (Франция), Rio Aguilar (Испания), Maria Grazia Bongiorno (Италия), Michael Borger (Германия), Eric Butchart (Обединено Кралство), Nicolas Danchin (Франция), Francois Delahaye (Франция), Raimund Erbel (Германия), Damian Franzen (Германия), Kate Gould (Обединено Кралство), Roger Hall (Обединено Кралство), Christian Hassager (Дания), Keld Kjeldsen (Дания), Richard McManus (Обединено Кралство), Jose M. Miro (Испания), Ales Mokracek (Чехия), Raphael Rosenhek (Австрия), Jose A. San Roman Calvar (Испания), Petar Seferovic (Сърбия), Christine Selton-Suty (Франция), Miguel Sousa Uva (Португалия), Rita Trincherо (Италия), Guy van Camp (Белгия).

Редактор: Проф. д-р Теменуга Донова – Началник Катедра по Пропедевтика на вътрешните болести към Медицински Факултет на Медицински Университет – София и Председател на работната група по сърдечно-съдов риск при жени към Дружеството на кардиолозите в България.

Формите за конфликт на интереси на авторите и рецензентите могат да бъдат намерени на сайта на ESC [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

\* Автор за кореспонденция: Gilbert Habib, Service de Cardiologie, CHU La Timone, Bd Jean Moulin, 13005 Marseille, France. Tel: +33 4 91 38 63 79, Email: gilbert.habib@free.fr

Съдържанието на тези указания на Европейското Кардиологично Дружество е предназначено за лична и образователна употреба. Не се позволява използване с търговски цели. Нито една част от указанията не може да бъде преведена или разпространявана в каквато и да било форма без писмено разрешение от ESC. Молба за такова разрешение може да се отправи до Oxford University Press, издателя на European Heart Journal, който е упълномощен от ESC да обработва такива молби.

Отказ от право на отговорност. Указанията на ESC представят становищата на ESC и EAS, постигнати след внимателно обмисляне на доказателствата, налични към момента на написването. Здравните специалисти са насърчавани да ги вземат изцяло предвид при изготвянето на своята клинична оценка. Указанията, обаче, не отменят индивидуалната отговорност на медицинските специалисти да вземат решения, подходящи за обстоятелствата при конкретните пациенти, при консултиране със съответния пациент или, когато е подходящо и необходимо, с настойника или лицето, полагащо грижи за пациента. Отговорност на здравния специалист е и да провери правилата и наредбите, отнасящи се до лекарствата и медицинските изделия към момента на предписването.

Европейско дружество по кардиология. Всички права запазени. За разрешения, моля пишете на адрес: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

## Съдържание

A. Предисловие.....	03
B. Обхват на проблема.....	04
C. Епидемиология.....	04
Променяща се епидемиология.....	04
Заболеваемост от инфекциозен ендокардит.....	05
Класификация на инфекциозния ендокардит.....	05
Микробиология.....	05
D. Патофизиология.....	06
Клапен ендотел.....	06
Преходна бактериемия.....	06
Микробиални патогени и защити на гостоприемника.....	07
E. Превантивни мерки.....	07
Данни, подкрепящи антибиотичната профилактика при инфекциозен ендокардит в предходните указания на ESC.....	07
Аргументи в подкрепа на ревизията на предходните указания на ESC.....	07
Принципи, залегнали в новите указания на ESC.....	08
Ограничения и последствия от новите указания на ESC.....	10
F. Диагноза.....	11
Клинично протичане.....	11
Ехокардиография.....	12
Микробиологична диагноза.....	13
Диагностични критерии и техните ограничения.....	15
G. Прогностична оценка при постъпването.....	15
H. Антимикробна терапия: принципи и методология.....	16
Основни принципи.....	16
Penicillin-чувствителни орални стрептококи и стрептококи група D.....	17
Penicillin-резистентни орални стрептококи и стрептококи група D.....	17
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , бета-хемолитични стрептококи (групи A, B, C, and G).....	17
Метаболитно дефектни стрептококи.....	17
<i>Staphylococcus aureus</i> и коагулозо-негативни стафилококи.....	17
Methicillin-резистентни и vancomycin-резистентни стафилококи.....	20
<i>Enterococcus spp</i> .....	20
Грам-негативни бакетрии.....	20
Инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури.....	21
Гъбични инфекции.....	21
Емпирично лечение.....	22
Извънболнично парентерално лечение на инфекциозен ендокардит.....	22
I. Усложнения и индикации за хирургично лечение при левостранен ендокардит на нативна клапа.....	24
Част 1. Индикации и оптимално време за операция.....	24
Сърдечна недостатъчност.....	25
Неконтролирана инфекция.....	25
Превенция на системния емболзъм.....	26
Част 2. Принципи, методи и непосредствени резултати от хирургичното лечение.....	27
Предоперативна и периоперативна подготовка.....	27
Хирургични подходи и техники.....	27
Оперативна смъртност, заболеваемост и пост-оперативни усложнения.....	28
J. Други усложнения на инфекциозния ендокардит.....	29
Част 1. Неврологични усложнения и антитромботична терапия.....	29
Част 2. Други усложнения (инфекциозни аневризми, остра бъбречна недостатъчност, ревматологични усложнения, спленални абсцеси, миокардит, перикардит).....	30

K. Резултати след дехоспитализация и дългосрочна прогноза.....	31
Рецидиви: повторна изява и реинфекция.....	31
Сърдечна недостатъчност и необходимост от клапа хирургия.....	32
Дългосрочна смъртност.....	32
Проследяване.....	32
L. Специфични ситуации.....	32
Част 1. Ендокардит на клапа протеза.....	32
Част 2. Инфекциозен ендокардит на пейсмейкърни устройства и имплантируеми дефибрилатори.....	34
Част 3. Десностранен инфекциозен ендокардит.....	36
Част 4. Инфекциозен ендокардит при вродени сърдечни малформации.....	37
Част 5. Инфекциозен ендокардит при пациенти в напреднала възраст.....	38
Част 6. Инфекциозен ендокардит по време на бременност.....	38
M. Списък с използвана литература.....	39

## Съкращения и акроними

BCNIE	blood culture-negative infective endocarditis
CD	cardiac device
CDRIE	cardiac device-related infective endocarditis
CNS	coagulase-negative staphylococci
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ICD	implantable cardioverter defibrillator
ICE	International Collaboration on Endocarditis
IVDA	intravenous drug abusers
LDI	local device infection
MBC	minimal bactericidal concentration
MIC	minimal inhibitory concentration
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>
OPAT	outpatient parenteral antibiotic therapy
PBP	penicillin-binding protein
PCR	polymerase chain reaction
PET	positron emission tomography
PMP	platelet microbicidal protein
PPM	permanent pacemaker
VISA	vancomycin-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
BCM	вродени сърдечни малформации
ИА	инфекциозни аневризми
ИЕ	инфекциозен ендокардит
КТ	компютърна томография
МРИ	магнитно резонансно изследване
НБТЕ	небактериален тромботичен ендокардит
НКЕ	нативен клапен ендокардит
СН	сърдечна недостатъчност
ПКЕ	протезен клапен ендокардит
ТЕЕ	трансезофагеална ехокардиография
ТТЕ	трансторакална ехокардиография

## А. Предисловие

Указанията и експертните консенсусни документи обобщават и подлагат на оценка всички налични към момента на написването доказателства по специфична тема, с цел да подпомогнат лекарите в избора на най-добрите стратегии за лечение на конкретния пациент с дадено заболяване, вземайки предвид повлияването на клиничния изход, както и съотношението риск-полза, отнасящи се до специфични диагностични или терапевтични средства. Указанията не заместват учебните ръководства.

Указанията и препоръките трябва да подпомагат лекаря при вземане на решения в ежедневната практика. Окончателните решения относно конкретния пациент, обаче, трябва да се вземат от лекуващия(те) лекар(и).

В последните години Европейското дружество по кардиология ESC, както и други дружества и организации са публикували голям брой указания и експертни консенсусни документи. Поради приноса им в клиничната практика, при разработката на указания са установени критерии за качество, с цел постигане на прозрачност на всички решения за потребителя. Указания относно формулирането и издаването на Указания и Експертни Консенсусни Документи на ESC могат да бъдат намерени на уебсайта на ESC: (<http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules>)

Накратко, ESC избира експерти в областта, които извършват подробен преглед на публикуваните доказателства и данни за лечението и превенцията на дадено заболяване. Изготвена е критична оценка на диагностичните и терапевтични процедури, включително оценка на съотношението риск-полза. При налични данни са включени приблизителни оценки на очаквания здравен изход за по-големи популации. Нивата на доказателственост и тежестта на препоръките за специфичните лечебни опции са претеглени и степенувани според предварително дефинирани скали, както е посочено в таблици 1 и 2.

Експертите в панелите по написването са попълнили декларации за всички възможни взаимовръзки, които биха

могли да бъдат възприети като действителни или потенциални източници на конфликти на интерес. Тези формуляри се съхраняват в досиета в централата на ESC – European Heart House. Всички промени в декларациите за интерес, които възникват през периода на написването трябва да бъдат подадени до ESC и осъвременени. Работната група е получила финансова подкрепа изцяло от ESC, без каквото и да е участие на свързаната със здравеопазването индустрия.

Комитетът за практически указания на ESC (CPG) упражнява контрол и координира подготовката на нови указания, изготвени от Работната група, експертните групи или консенсусните панели. Комитетът е отговорен и за процеса на одобряване на тези указания. Веднъж щом документът е завършен и одобрен от всички участници в Работната Група, той се изпраща към виншни специалисти за рецензиране. След съответните ревизии, окончателният документ се одобрява от CPG и публикува.

След публикуването на указанията, от изключително значение е тяхното разпространение. Джебни версии, както и такива, които могат да се качват на джебни електронни устройства, например PDA (personal digital assistant) са полезни включително и в работни условия. Някои проучвания показват, че лекарите, към които са насочени указанията, понякога не знаят за тяхното съществуване или просто не ги внедряват в ежедневната си клинична практика. По този начин, програмите за внедряване на нови указания в практиката са важна част от разпространението на знанието. ESC организира срещи, насочени към Националните Дружества и ключови фигури от кардиологичната общност в Европа. Такива срещи могат да се провеждат и на национално ниво, веднъж щом указанията са приети, одобрени и преведени от националното дружество. Програмите за внедряване на нови указания в практиката са необходими, т.к. е демонстрирано, че изходът от много заболявания може да бъде благоприятно повлиян от задълбоченото следване на клинични препоръки.

Така, целта при създаването на Указания или Експертни Консенсусни Документи, покрива не само включването на

**Таблица 1: Класове на препоръките**

Класове на препоръките	Дефиниция
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.
Клас IIa	Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.
Клас IIb	Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)

**Таблица 2: Нива на доказателственост**

Ниво на доказателственост А	Данни, получени от многобройни рандомизирани клинични изпитвания или мета-анализи.
Ниво на доказателственост В	Данни, получени от единично рандомизирано клинично изпитване или големи нерандомизирани проучвания.
Ниво на доказателственост С	Консенсус на експертни мнения и/или малки проучвания, ретроспективни проучвания, регистри.

най-новите научни изследвания, но и създаването на образователни инструменти и програми за внедряване на нови указания в практиката. Цикълът от научни изследвания, създаване на указания и внедряването им в клиничната практика може да бъде приключен, само при условието, че се провеждат проучвания и изготвят регистри, които проверяват дали ежедневната практика съответства на указанията. Тези проучвания и регистри също така позволяват да се провери реалното въздействие от внедряването на указанията върху пациентите и изходът от техните заболявания. Указанията и препоръките следва да помагат на лекарите при вземането на решения в ежедневната практика. Окончателните решения за лечението на даден пациент, обаче следва да бъдат вземани самостоятелно от лекуващия/те лекар/и.

## В. Обхват на проблема

Инфекциозният ендокардит (ИЕ) представлява особено заболяване поради поне 3 причини:

На първо място, не се наблюдава редукция на смъртността и заболеваемостта през последните 30 години.<sup>1</sup> Независимо от значително по-големите диагностични и терапевтични възможности, пациентите с ИЕ остават с тежка прогноза и висока смъртност.

На второ място, ИЕ е хетерогенна болест, с разнообразни клинични форми, вариращи според първата клинична изява, наличието/отсъствието на подлежащо сърдечно заболяване, микробиологичния причинител, наличието/отсъствието на усложнения и характеристиките на пациентите. Поради това, лечението и диагностиката на болни с ИЕ е необходимо да бъде осъществявано чрез колаборация на общопрактикуващи лекари, кардиолози, кардиохирурзи, микробиолози, специалисти по инфекциозни болести, а често и невролози, неврохирурзи, специалисти по образна диагностика и патология.<sup>2</sup>

На трето място, указанията се основават на експертни мнения/консенсуси, т.к. заболеваемостта е ниска и липсват рандомизирани проучвания, а броят на мета-анализите е ограничен.<sup>3,4</sup>

ESC взема решение да ревизира предходните указания, публикувани през 2004 г. поради няколко причини.<sup>3</sup> През годините при ИЕ се наблюдава ясна еволюция, микробиологичният профил на пациентите се променя, а делът на специфични групи пациенти (с вътрешболничен ендокардит, болни в напреднала възраст както и такива с клапни протези или интракардиални устройства) се увеличава. От друга страна,

случаите свързани с ревматични клапни болести намаляват в развитите държави. В допълнение, през последните няколко години бяха публикувани няколко нови национални и международни указания, както и изключително важни статии по проблема<sup>3-13</sup>. За съжаление, изводите в публикациите не са еднопосочни, най-вече в сферата на профилактиката, където указанията даже са разнопосочни.<sup>3,4,6,8-13</sup> През следващите няколко години предстои да се извърши опит за оптимизация на тези указания.

Основна цел на настоящата работна група (Task Force) е да предложи ясни и точни указания, които да подпомогнат вземането на клинично-диагностични решения при болни с ИЕ. Това беше реализирано чрез експертен консенсус, след внимателен преглед на наличната литература по проблема. Използвана е точкова система за оценка, базирана на класа и нивото на доказателствата.

## С. Епидемиология

### Променяща се епидемиология

Епидемиологичният профил на ИЕ претърпя сериозни промени през последните години, като това е особено изразено в развитите държави.<sup>1</sup> Докато в миналото повечето болни бяха млади, с добре известни сърдечни клапни болести, най-вече с ревматична етиология, в момента се наблюдава нарастващ брой на пациенти в напреднала възраст, такива при които заболяването е ятрогенно (например инвазивна процедура в болнични условия) – при болни без известни клапни болести<sup>14</sup> или с клапни протези.<sup>15</sup>

Скорошен системен обзор на 15 популационни проучвания, обхващащи общо 2371 случая на ИЕ от 7 развити държави (Дания, Франция, Италия, Холандия, Швеция, Обединено Кралство и САЩ) показва увеличаваща се заболеваемост от ИЕ, свързана с клапни протези и подлежащ митрален клапнен пролапс, както и намаляване на случаите с подлежащи ревматични клапни болести.<sup>16</sup>

Очевидно е възникването на нови предразполагащи фактори – клапни протези, дегенеративна клапна склероза, инжектиране при наркозависими индивиди, които са свързани с увеличен риск от инвазивни процедури, които могат да доведат до бактериемия и да предизвикат ятрогенен инфекциозен ендокардит.<sup>17</sup> Обединен анализ на 3784 епизода на ИЕ показва, че оралните стрептококи вече са на второ място, а най-чест е стафилококовият ИЕ. Този резултат обаче трябва да се интерпретира внимателно, т.к. може да се дължи на това, че горната извадка е от специализирани центрове, а в популационните епидемиологични проучвания не се наблюдава такава тенденция.<sup>18</sup> В развиващите се страни се съхранява класическото епидемиологично разпределение. В Тунис например, повечето случаи на ИЕ се развиват при пациенти с ревматични клапни болести, като причинител преобладават стептококите, а при до 50% от пациентите хемокултурите са негативни.<sup>19</sup> Подобна е епидемиологията на ИЕ и в други африкански държави, където все още има висока заболеваемост от ревматизъм.<sup>20</sup>

Публикувани са значими географски вариации в честотите на причинителите. Най-голямото увеличение на дела на стафилококовия ИЕ се наблюдава в САЩ,<sup>21</sup> където хроничемодиализата, захарният диабет и вътресъдовите устройства/катетри са трите основни фактора, които се свързват с развитието на *Staphylococcus aureus* ендокардит.<sup>21,22</sup> В други

държави, основният предразполагащ фактор към ИЕ е инжектирането при наркозависими.<sup>23</sup>

## Забелеваемост от инфекциозен ендокардит

Забелеваемостта при ИЕ варира в различните държави, но се намира в диапазона 3-10 случая на/100 000 човеко-години.<sup>14,24-26</sup> Това най-вероятно се дължи на методологични разлики в отчитането, а не е свързано с реални различия в забелеваемостта. Трябва да се отбележи, че забелеваемостта от ИЕ е много ниска при млади пациенти и се увеличава драматично с напредването на възрастта, като пиковата забелеваемост е 14.5 случая/100 000 човеко-години при пациенти на възраст между 70-80 години. От епидемиологичните проучвания за ИЕ съотношението мъже: жени е 2.2:1, въпреки, че причините за по-високия дял на мъжете не са добре изяснени. В допълнение, пациентите от женски пол може би са с по-лоша прогноза и претърпяват клапна хирургия по-рядко от мъжете със сходни клинични и демографски характеристики.<sup>27</sup>

## Класификация на инфекциозния ендокардит

ИЕ трябва да се разглежда като спектър от различни клинични ситуации, които понякога сериозно се различават една от друга. С цел да се избегне припокриване, се въвеждат следните 4 категории ИЕ, в зависимост от локализацията на инфекцията и наличието на интракардиално чуждо тяло: левостранен ИЕ при нативни клапи, левостранен ИЕ при клап-

ни протези, десностранен ИЕ, ИЕ свързан с интракардиални устройства (пейсмейкърни и дефибрилаторни електроди) с или без клапето, съсягане (таблица 3). От гледна точка на инфектирането, съществуват следните клинични ситуации – неятрогенен ИЕ (придобит в обществото), ятрогенен ИЕ (свързан с медицински процедури/манипулации, който може да бъде нозокомиален и не-нозокомиален) и ИЕ при инжектиращи се наркозависими (IVDA – intravenous drug abusers).

## Микробиология

От гледна точка на микробиологичната находка, ESC предлага следните категории:

### 1. Инфекциозен ендокардит с положителни хемокултури

Това е най-важната категория, обхващаща около 85% от всички случаи на ИЕ. Най-честите причинители са стафилококи, стрептококи и ентерококи.<sup>28</sup>

#### a. Инфекциозен ендокардит причинен от стрептококи или ентерококи

Орални (в миналото viridans стрептококи) – формират група от различни микроорганизми, като *S. Sanguis*, *S. Mitis*, *S. salivarius*, *S. mutans*, and *Gemella morbillorum*. Микроорганизмите от тази група са почти винаги чувствителни на пеницилин G. При членовете '*S. milleri*' or '*S. anginosus*' групата (*S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*) трябва да се има предвид, че при ИЕ предизвикан от тях има тенденция за формиране на абцеси и хематогенна дисеминация на инфекцията, което често налага по продължително антибиотич-

**Таблица 3: Класификация и използвани дефиниции при инфекциозен ендокардит**

<b>ИЕ според локализация на инфекцията и наличие/отсъствие на чужд материал интракардиално</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Левостранен нативен клапен ендокардит</li> <li>Левостранен протезен клапен ендокардит (ПКЕ)               <ul style="list-style-type: none"> <li>ранен ПКЕ: &lt; 1 година след хирургичната интервенция</li> <li>късен ПКЕ: &gt; 1 година след хирургичната интервенция</li> </ul> </li> <li>Десностранен ИЕ</li> <li>Инфекциозен ендокардит на пейсмейкърни устройства и имплантируеми дефибрилатори</li> </ul>	
<b>ИЕ според начина на инфектиране<sup>22</sup></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ятрогенен ИЕ               <ul style="list-style-type: none"> <li>Нозокомиален</li> <li>Не-нозокомиален</li> </ul> </li> <li>Неятрогенен ИЕ (придобит в обществото) – клинична изява на ИЕ &lt;48ч след хоспитализацията, ако пациентът не покрива горните критерии за ятрогенно инфектиране</li> <li>ИЕ при инжектиращи се наркозависими</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ИЕ, който се развива при пациент, хоспитализиран поне 48ч преди началото на клиничната изява, типична за ИЕ</li> <li>клинична изява на ИЕ &lt; 48ч след хоспитализацията на следните групи пациенти:               <ol style="list-style-type: none"> <li>Домашно-базирано лечение или интравенозна терапия, хемодиализа, или химиотерапия &lt; 30 дни преди началото на ИЕ; или</li> <li>Хоспитализирани в спешни/интензивни отделения/клиники &lt; 90 дни преди началото на ИЕ; или</li> <li>Пребиваващи в домове за социални грижи или хосписи</li> </ol> </li> </ul>
<b>Активен ИЕ</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>ИЕ с персистиращ фебрилитет и положителни хемокултури или</li> <li>Хирургична находка, отговаряща морфологично на активен ИЕ или</li> <li>Пациент, който още получава антибиотична терапия или</li> <li>Хистопатологична находка отговаряща на ИЕ</li> </ul>	
<b>Рецидив</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Повторна изява – повторен епизод на ИЕ, &lt; 6 месеца от предходния епизод, същия причинител</li> <li>Реинфекция – ИЕ, причинен от друг микроорганизъм. Повторен епизод на ИЕ, &gt; 6 месеца от предходния епизод, дори и при еднакъв причинител</li> </ul>	

но лечение. Също така, трябва да се има предвид, че т.нар. „метаболично дефектни“ стрептококи (nutritionally variant streptococci), които наскоро бяха класифицирани като други видове (*Abiotrophia* and *Granulicatella*), са толерантни на лечение с пеницилин – минималната бактерицидна концентрация (МВС) е значително по-висока от минимална инхибираща концентрация (MIC). До скоро, стрептококите от група D, формиращи комплекса '*Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus*', включително и някои коменсални чревни микроорганизми, се класифицираха като *Streptococcus bovis*. Тази група микроорганизми, най-често е чувствителна на пеницилин G по същия начин като оралните стрептококи. От ентерококите, 3 вида причиняват ИЕ – *E. faecalis*, *E. faecium*, а много рядко и *E. durans*.

*b. Инфекциозен ендокардит причинен от стафилококи*  
Традиционно, стафилококовият ендокардит със засягане на нативните клапи се причинява от *S. aureus*, който най-често е чувствителен на оxacillin (или поне в неастрогенните случаи). От друга страна, протезният стафилококов ендокардит най-често се причинява от коагулазо-негативни стафилококи (CNS – coagulase negative staphylococci), които са резистентни на оxacillin<sup>22</sup>. В скорошно изследване на 1779 случая на ИЕ, събрани проспективно в 16 държави, *S. aureus* е най-честият причинител не само на ИЕ като цяло, но и също така на протезен ендокардит. Трябва да се има предвид, че CNS, особено *S. lugdunensis*, могат да предизвикат и ендокардит, засягащ нативните клапи, който локално се характеризира с много агресивно протичане.<sup>29-31</sup>

## 2. Инфекциозен ендокардит при негативни хемокултури поради предшестващо антибиотично лечение

Тази клинична ситуация възниква при пациенти, които са получавали антибиотици за фебрилно състояние с неясна етиология преди да се вземат хемокултури и да се обмисли възможността да са болни от ИЕ. При такива случаи, подозрението за ИЕ възниква при епизоди на рецидивиращ фебрилитет след приключване на антибиотичен курс. Хемокултурите могат да останат негативни много дни след като е прекратено антибиотичното лечение, а най-честите причинители са стрептококи или CNS.

## 3. Инфекциозен ендокардит, при който хемокултурите често са негативни

Най-често се предизвиква от причинители, които трудно се култивират като метаболично дефектни стрептококи, претенциозни за култивиране представители на НАСЕК-групата (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella Kingae* и *K. Denitrificans*), *Brucella* или гъби.

## 4. Инфекциозен ендокардит с трайно негативни хемокултури

Причинителите са вътреклетъчни бактерии като *Coxiella burnetii*, *Bartonella*, *Chlamydia*, както и наскоро установеният причинител на болестта на Whipple – *Tropheryma whipplei*.<sup>32</sup> Като цяло, тези гореспоменатите причинители са отговорни за до 5% от всички случаи на ИЕ. За поставянето на микробиологична диагноза се разчита на серологични титри, клетъчни култури или ДНК амплификация.

# D. Патофизиология

## Клапен ендотел

Интактният клапен ендотел е резистентен на колонизация и инфектиране от циркулиращи в кръвта бактерии. Обаче, нарушването на механичната цялост на ендотела довежда до експозиция на подлежащите екстрацелуларни матриксни протеини, продукция на тъканен фактор и отлагане на фибрин и тромбоцити като част от нормалния процес на заздравяване при ендотелна увреда. Един такъв небактериален тромботичен ендокардит (НБТЕ) подпомага захващането на бактерии, колонизацията и инфектирането на увредената зона. Ендотелната увреда може да се дължи на механични лезии, провокирани от турбулентен кръвоток, електроди или катетри, възпаление (например при ревмокардит) или дегенеративни клапни промени при индивиди в напреднала възраст, които се свързват с възпаление, микроразязвяване и микротромби. Дегенеративни клапни лезии се установяват чрез ТТЕ при над 50% от асимптоматичните пациенти над 60 г.,<sup>33</sup> както и при подобен дял пациенти в напреднала възраст с диагностициран ИЕ. Вероятно, това е и причината за увеличаване на риска от ИЕ при индивиди в напреднала възраст.

Изоланото ендотелно възпаление, без налични клапни лезии също може да допринесе за развитието на ИЕ. Локалното възпаление отключва процес, при който ендотелните клетки експресират интегрини от  $\beta 1$ -семејството (много късен антиген). Интегрините са трансмембрани белтъци, които могат да свързват клетката с извънклетъчни компоненти. Интегрините от  $\beta 1$ -семејството свързват циркулиращия фибронектин към ендотелната повърхност, а от друга страна *S. aureus*, както и някои други причинители на ИЕ, експресират фибронектин-свързващи белтъци на клетъчната си повърхност. По този начин, активацията на ендотелните клетки предоставя възможност на циркулиращите стафилококи да се захванат за тяхната повърхност. След прилепването, *S. aureus* започва активно да прониква в клапните ендотелни клетки, където може да се задържи и избегне защитните механизми на гостоприемника, както и антибиотиците, или да се размножи и дисеминира в отдалечени органи.<sup>34</sup> Така, съществуват поне 2 сценария за първично клапно инфектиране: първият, при който има структурна ендотелна увреда, благоприятстващ инфектиране от повечето типове причинители, и втори, при който инфекцията възниква при ендотел с нормална структурна цялост, при който причинителите са *S. aureus* и други потенциално интрацелуларни патогени.

## Преходна бактериемия

Ролята на преходната бактериемия е проучвана при животни с катетър-индуциран НБТЕ. От значение са както степента на бактериемията, така и способността на патогена да се захваща за увредените клапи.<sup>35</sup> Необходимо е да се отбележи, че бактериемията може да възникне не само в резултат на инвазивни процедури, но и по време на дъвчене и почистване на зъби. Спонтанната бактериемия е нискостепенна и краткотрайна (1-100 колонии-формиращи единици (cfu)/ml в кръвта за 10 минути), но се наблюдава много често, което може да обясни защо повечето случаи на ИЕ нямат връзка с инвазивни процедури.<sup>26,36</sup>

## Микробиални патогени и защитни механизми при гостоприемника

Класическите причинители на ИЕ (*S. aureus*, *Streptococcus spp.*, and *Enterococcus spp.*) притежават способността да се захващат за увредените клапи, отключват локална прокоагулантна активност и поддържат инфектирани вегетации, в които могат да оцелеят.<sup>37</sup> Те експресират многобройни повърхностни молекули, които медирират свързването им с матриксните молекули по увредената клапна повърхност на гостоприемника (например фибриноген, фибронектин, тромбоцитни протеини) и отключват тромбоцитната активация. След колонизацията, прилепналите бактерии трябва да избегнат защитните системи на гостоприемника. Грам-позитивните бактерии притежават резистентност към комплемента, но могат да бъдат атакувани от тромбоцитни микробицидни белтъци (PMPs), които се произвеждат от активирани тромбоцити и унищожават микробите, разрушавайки целостта на тяхната клетъчна мембрана. Бактериите, изолирани от пациенти с ИЕ, са в повечето случаи резистентни на PMP-индуцирания защитен механизъм, докато същите бактерии, изолирани от пациенти с друг тип инфекция са по правило чувствителни на PMP.<sup>38</sup> По този начин, резистентността към PMP е типичен белег, характеризиращ причинителите на ИЕ.

## Е. Превантивни мерки

### Данни, подкрепящи антибиотичната профилактика при инфекциозен ендокардит в предходните указания на ESC

Принципите за профилактика на ИЕ се базират на наблюдения от началото на 20 век.<sup>39</sup> Основната хипотеза се обосновава на допускането, че бактериемията, в следствие на медицински процедури, може да доведе до развитието на ИЕ, особено при предразположени към това пациенти, както и че антибиотичната профилактика предпазва тези пациенти от ИЕ, чрез намаляване или потискане на бактериемията или чрез въздействие върху бактериите, намаляващо способността им да се захващат за ендотелната повърхност. Препоръките за профилактика са частично базирани върху изследвания върху животни, които показват, че антибиотичите могат да предотвратят развитието на експериментален ИЕ след бактериална инокулация.<sup>40</sup>

### Аргументи в подкрепа на ревизията на предходните препоръки на ESC

В новите указания, работната група се стреми да ограничи широко разпространената употреба на антибиотици, която не се базира на доказателства, при всички болни с риск от развитие на ИЕ при медицински процедури/манипулации, като в същото време препоръчителната профилактиката се ограничава само до пациентите с висок риск от развитие на ИЕ. Основните аргументи в подкрепа на ревизията на предходните указания са изброени по-долу:

#### 1. Честота на бактериемията след зъбни процедури и по време на ежедневието

Честотата на докладваната преходна бактериемия след зъбни процедури е в широк диапазон – от 10 до 100%.<sup>41</sup> Това може да се дължи на методологични различия при анализите и вземането на пробите, поради което резултатите трябва да се интерпретират внимателно. Честотата на бактериемията при други медицински процедури е установена още по-малко категорично. От друга страна, преходна бактериемия възниква често в контекста на ежедневието – при почистване на зъби с четка или конец или дори дъвчене.<sup>42,43</sup> По този начин, тезата, че голяма част от бактериемииите, предизвикващи ИЕ, са свързани с ежедневието, изглежда правдоподобна. В допълнение, при пациенти с лош зъбен статус, може да се наблюдава бактериемия, която е независима от извършването на зъбни процедури, а честотата на следпроцедурна бактериемия е по-висока. Въз основа на тези данни е необходимо да се подчертае значението на добрата орална хигиена и редовните зъболекарски прегледи за превенцията на ИЕ.<sup>44</sup>

#### 2. Рискове и ползи от профилактиката

Преди допускането, че антибиотичната профилактика е ефективна при болни с увеличен доживотен риск от развитие на ИЕ, е необходимо е да се вземат предвид следните данни:

- Увеличеният доживотен риск за развитие на ИЕ не е идеалния показател за това доколко всеки пациент може да има полза от антибиотична профилактика при определени медицински процедури. По-добър показател е процедурно зависимият риск, който варира от 1:14 000 000 за зъбни процедури в общата популация до 1:95 000 при пациенти с предшествуващ епизод на ИЕ.<sup>45,46</sup> От тези статистически данни е очевидно, че за да се предотврати един единствен случай на ИЕ е необходимо да бъдат профилактирани огромен брой пациенти.
- При повечето болни с ИЕ не може да се идентифицира преходна процедура, която потенциално да е свързана със заболяването.<sup>26</sup> Така, дори ефективността и спазването на указанията за антибиотична профилактика да са близки до 100%, от горното наблюдение следва, че: (i) Дори и в най-добрия случай, профилактиката на ИЕ може да предпази само малък дял от болните.<sup>47</sup> (ii) Бактериемията, която довежда до ИЕ, при по-голямата част от болните не е свързана с медицински процедури.
- Употребата на антибиотици е свързана с относително нисък риск от анафилактична реакция. Въпреки това, до момента не е докладван нито един фатален случай на анафилактична реакция след използване на перорален амоксицилин за профилактика на ИЕ.<sup>48</sup>
- Широката и често неуместна употреба на антибиотици, може да доведе до увеличаване на бактериалната антибиотична резистентност. До момента липсват ясни данни до колко антибиотичната профилактика на ИЕ допринася за този проблем.<sup>44</sup>

#### 3. Липса на научно обосновани доказателства за ефективността на профилактиката на инфекциозния ендокардит

Проучванията за ефективността на антибиотичната профилактика с цел да се предотврати или намали бактериемията при зъбни процедури показват противоречиви резултати.<sup>49,50</sup> До момента липсват данни, които да демонстрират, че намаляването на продължителността или честотата на бактериемията, след каквато и да било медицинска процедура води до намаляване на перипроцедурния риск от ИЕ. Също така, липсват достатъчно доказателства в подкрепа на нуждата от профилактика на ИЕ от проучванията с дизайн случай-контрол.<sup>36,51,52</sup> Дори стриктното придържане към одобрените указания за профилактика на ИЕ може да има минимално влияние върху общия брой пациенти с ИЕ.<sup>52</sup>

В заключение, концепцията за ефективност на антибиотичната терапия никога не е била проучвана в проспективно, рандомизирано и контролирано проучване,<sup>53</sup> а допусканията за ефективност са базирани на вариращи експертни мнения, данни от проучвания върху животни, докладвани клинични случаи, проучвания разглеждащи само изолирани аспекти на хипотезата за ефективност на профилактиката и противоречиви нерандомизирани проучвания.

В последните години, комисиите на националните кардиологични дружества, които са отговорни за издаването на указания, преразгледаха натрупаните научни доказателства в тази област.<sup>6,9-11</sup> Въпреки, че съществуват някои различия между указанията на различните комисии, те независимо една от друга стигнаха до 4 еднакви извода:

- (1) Съществуващите към момента научни данни не подкрепят екстензивната антибиотична профилактика от предишните указания.
- (2) Профилактиката трябва да бъде ограничена до най-високорисковите пациенти (пациентите с най-висок риск от развитие на ИЕ и/или пациентите най-застрашени от неблагоприятен изход при развитие на ИЕ).
- (3) Индикациите за антибиотична профилактика трябва да бъдат ограничени в сравнение с предходните указания.
- (4) Добрата орална хигиена и редовните зъболекарски профилактични прегледи са от особено значение за профилактиката на ИЕ.

## Принципи, залегнали в новите указания на ESC

Независимо, че наскоро публикуваните указания, предлагат ограничаване на профилактиката само до пациентите с увеличен риск от неблагоприятен изход при ИЕ<sup>6</sup> или дори пълно въздържане от антибиотична профилактика във всички групи болни<sup>12</sup>, работната група на ESC реши следното:

- да запази принципа за антибиотична профилактика при пациенти с предразполагащи сърдечни заболявания, но да ограничи индикациите само до пациентите с най-висок риск от развитие на ИЕ (таблица 4), подложени на високорискови процедури (таблица 5).

### 1. Пациенти с висок риск от инфекциозен ендокардит (таблица 4), включва 3 категории пациенти:

- (a) Пациенти с клапни протези или протезен материал използван за клапна пластика – тези пациенти са с висок риск от развитие на ИЕ, висока смъртност от ИЕ и развиват усложнения по-често в сравнение с пациентите с нативни клапи засегнати от идентичен причинител.<sup>54,55</sup>
- (b) Пациенти с предходен ИЕ – те съща са с по-висок риск от развитие на нов епизод от ИЕ, по-висока смъртност и по-висока честота на усложнения в сравнение с пациентите с първи епизод на ИЕ.<sup>56,57</sup>
- (c) Пациенти с вродени сърдечни малформации, в частност комплексни цианотични вродени заболявания и тези с постоперативни палиативни шънтове, кондюити и други протези.<sup>58,59</sup> При липса на остатъчни дефекти постоперативно, работната група препоръчва профилактика за първите 6 месеца след интервенцията, докато завърши ендотелизацията на протезните материали

АНА препоръчва профилактика при сърдечно трансплантирани пациенти, които развиват валвулопатия<sup>6</sup>, но това не е подкрепено от сериозни доказателства. В допълнение, въпреки че трансплантираните пациенти с ИЕ са с висок риск от неблагоприятно протичане, вероятността при тях да се развие ИЕ със зъбен произход е изключително ниска,<sup>60</sup> предвид на което работната група на ESC не препоръчва профилактика при тези болни.

**Таблица 4: Сърдечни заболявания с най-висок риск от развитие на ИЕ, при които се препоръчва профилактика, когато се провеждат високорискови процедури**

Препоръки: профилактика	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
<b>Антибиотичната профилактика трябва да бъде ограничена само до пациентите с най-висок риск от ИЕ</b> 1. Пациенти с клапна протеза или протезен материал използван за клапна пластика 2. Пациенти с предходен ИЕ 3. Пациенти с вродени сърдечни пороци a. цианотични вродени заболявания, неоперирани или с остатъчни дефекти, палиативни шънтове или кондюити b. Вродени сърдечни заболявания, оперирани или лекувани перкутанно, без остатъчни дефекти, с използване на протезен материал – до 6 месеца след интервенцията c. персистиращ остатъчен дефект в зоната на имплантация на протезен материал или устройство по хирургичен или перкутанен път	IIa	C
<b>Антибиотичната профилактика вече не се препоръчва при други форми на клапни или вродени сърдечни заболявания</b>	III	C

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.



**Таблица 5: Препоръки за профилактика на инфекциозен ендокардит при високорискови болни в зависимост от вида на процедурата**

Препоръки: профилактика	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
<b>A – зъбни процедури:</b> <b>Антибиотичната профилактика трябва да се разглежда само при</b> зъбни процедури с манипулация на венците или периапикалната част на зъбите или перфорация на оралната мукоза	IIa	C
<b>Антибиотична профилактика не се препоръчва</b> при инжекции на локален анестетик в здрава, неинфектирана тъкан, премахване на конци, зъбни снимки, поставяне или настройване на премахващи се протезни или ортодонтични устройства, например брейсове. Не се препоръчва профилактика при падане на млечни зъби и при травми на устните или лигавицата на устата.	III	C
<b>B – респираторен тракт*:</b> <b>Антибиотична профилактика не се препоръчва</b> при процедури и манипулации върху респираторния тракт, включително бронхоскопия или ларингоскопия, трансназална и ендотрахеална интубация.	III	C
<b>C – гастроинтестинални и урогенитални процедури*:</b> <b>Антибиотична профилактика не се препоръчва</b> при гастроскопия, колоноскопия, цистоскопия или трансезофагеална ехокардиография.	III	C
<b>D – кожа и меки тъкани*:</b> <b>Антибиотична профилактика не се препоръчва при каквито и да било процедури.</b>	III	C

<sup>a</sup>Клас на препоръките.<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

\*При наличие на инфекция виж указанията в текста.

Профилактика не се препоръчва за всички други форми на клапни заболявания, засягащи нативни клапи, включително най-често срещаните – бicuspidна аортна клапа, митрален клапен пролапс и дегенеративна аорта стеноза.

## 2. Високорискови процедури (таблица 5)

### a. Зъбни процедури

Рискови са процедурите, включващи манипулация на венците или периапикалната част на зъбите или перфорация на лигавицата на устата (например почистване на плака и зъбен камък или процедури върху кореновите канали). Профилактиката може да бъде обмисляна само при пациентите, описани в *таблица 4*, при които се провеждат горните процедури и не се препоръчва в други ситуации. Антибиотичната профилактика при тези пациенти е насочена най-вече към оралните стрептококи. *Таблица 6* описва основните антибиотични профилактични схеми, препоръчвани преди зъбни процедури. Липсва яснота, доколко увеличаващата се резистентност на причинителите влияе върху ефективността на антибиотичната профилактика.

Флуорирани хинолони и гликопептидите не се препоръчват, поради неуточнената им ефективност и потенциалното индуциране на резистентност.

### b. Други рискови процедури

Липсват категорични данни, че бактериемите, свързани с процедури върху респираторния, гастроинтестиналния или

урогениталния тракт, кожни или скелетномускулни процедури, могат да предизвикат ИЕ. Следователно, не се препоръчва профилактика при пациенти, подлежащи на такива процедури.

i. *Процедури върху респираторния тракт.* Пациентите, описани в *таблица 4*, които подлежат на процедури за лечение на известна инфекция, например дрениране на абсцес, трябва да се профилират с антибиотична схема съдържаща антистафилококов пеницилин или цефалоспорин. Ванкомицинът е антибиотик на избор при пациенти с непоносимост към бета-лактами. Ако се смята или е установено, че инфекцията е причинена от метицилин-резистентен стафилоков щам (MRSA), следва да се използва ванкомицин или друг подходящ за тази ситуация антибиотик.

ii. *Гастроинтестинални или урогенитални процедури.* При установена инфекция или когато съществуват индикации за антибиотична профилактика на хирургична инфекция или сепсис, свързани с гастроинтестинални или урогенитални процедури при пациентите описани в *таблица 4*, е препоръчително антибиотичната схема да съдържа агент с активност срещу ентерококи, например ампицилин, амоксицилин или ванкомицин. Ванкомицин следва да се използва само при пациенти с непоносимост към бета-лактами. Ако инфекцията е причинена от вероятен или сигурен резистентен ентерокок е

**Таблица 6: Препоръчителна профилактика при рискови зъбни процедури**

		Единична доза 30-60 минути преди процедурата	
Алергии	Антибиотик	Възрастни	Деца
Без алергия към пеницилин или ампицилин	Амоксицилин или ампицилин*	2 g p.o. или i.v.	50 mg/kg p.o. или i.v.
Алергия към пеницилин	Клиндамицин	600 mg p.o. или i.v.	20 mg/kg p.o. или i.v.

Цефалоспорините не трябва да се използват при пациенти с анамнеза за анафилаксия, ангиоедем или уртикария след прием на пеницилин или ампицилин.

\*Като алтернатива може да се използва цефалексин 2g i.v. или 50mg/kg при деца, както и цефазолин или цефтриаксон 1 g i.v. или 50 mg/kg при деца.

необходимо да се проведе консултация с клиничен микробиолог/инфекционист.

*iii. Кожни и скелетно-мускулни процедури.* За пациентите, описани в *таблица 4*, при които се провеждат хирургични интервенции, засягащи инфектирана кожа (включително орални абцеси) или скелетно-мускулна тъкан, се препоръчва терапевтичната схема да включва антибиотик активен срещу стафилококи и бета-хемолитични стрептококи, например антистафилококов пеницилин или цефалоспорин. Ванкомицин или клиндамицин могат да се използват при пациенти с непоносимост към бета-лактами. Ако се подозира или е установено, че инфекцията е причинена от MRSA, се препоръчва употребата на ванкомицин или друг подходящ антибиотик.

*iv. Пиърсинг и татуиране.* Тези модерни тенденции предизвикват загриженост, най-вече при пациентите с вродени сърдечни малформации, които са с висок риск от развитие на ИЕ. Все повече клинични случаи на пациенти с ИЕ след пиърсинг или татуиране се докладват в литературата,<sup>61</sup> най-вече когато пиърсингът засяга езика.<sup>62,63</sup> Възможно е проблемът да се надценява, като за това да допринесе селекцията на случаите при публикациите, т.к. милиони хора по света се татуират и подлагат на пиърсинг ежегодно, а вродените сърдечни малформации засягат само около 1% от населението. Към момента липсват данни за (а) честотата на ИЕ след такива процедури и (б) ефективността на антибиотичната профилактика. Подробното информироване на пациентите с висок риск от развитие на ИЕ е от изключително значение, като на пациентите следва да се препоръчва да избягват пиърсинг и татуиране. Ако все пак пациентите решат да се подложат на такава процедура, тя трябва да се провежда в стерилни условия, но антибиотична профилактика не се препоръчва.

*v. Сърдечна или съдова хирургия.* При пациенти подлежащи на имплантация на клапна протеза или друг чужд за тялото материал следва да се обмисли периперативна

антибиотична профилактика, предвид увеличаване на риска от инфекция и неблагоприятното ѝ протичане. Най-честите причинители на ранна клапна протезна инфекция са CNS и *S. aureus*. Профилактиката следва да започне преди самата интервенция, продължена при по-дълги интервенции и прекратена 48 ч след процедурно. Препоръчва се всички потенциални зъбни фокуси, които може да са причина за сепсис, да бъдат елиминирани поне 2 седмици преди имплантацията на клапна протеза или друг вътресърдечен или вътресъдов чужд материал, с изключение на спешните процедури.

*vi. Процедури, свързани с ятрогенен ИЕ.* До 30% от всички случаи на ИЕ са ятрогенни и се характеризират с увеличаваща се честота и лоша прогноза, което представлява голям здравен проблем.<sup>64</sup> Въпреки че рутинната антибиотична профилактика не се препоръчва при повечето инвазивни процедури, за да се намали честота на тази инфекция е необходимо да се спазват асептичните правила при поставяне и манипулиране на венозни източници и/или други инвазивни процедури.

## Ограничения и последствия от новите указания на ESC

Работната група е наясно, че новите указания въвеждат драматична промяна в установената дългогодишна практика на лекарите, зъболекарите и техните пациенти. От етична гледна точка е необходимо да се обсъдят потенциалните ползи и вреди от антибиотична профилактика с пациентите преди да се вземе окончателното решение за всеки индивидуален случай. След информирането на пациентите и съответното обсъждане на проблема, много от тях биха желали да продължат с рутинната профилактика и техните виждания следва да бъдат уважени. Лекарите могат да бъдат притеснени от евентуални съдебни последствия свързани с прекратяването на профилактиката,<sup>65</sup> което донякъде е неоснователно, т.к. придържането към общоприети указания дава много

**Таблица 7: Клинични прояви на ИЕ**

### ИЕ трябва да се подозира в следните ситуации

1. Новопоявил се сърдечен шум с характер на регургитация
2. Емболичен инцидент с неясен произход
3. Сепсис с неясен произход, особено при изолиране на микроорганизми, които са типични за ИЕ
4. Фебрилитет: най-често наблюдавания симптом при ИЕ.  
ИЕ трябва да се подозира, когато фебрилитетът е асоцииран с:
  - a. Вътресърдечен изкуствен материал (клапна протеза, пейсмейкър, кардиовертер-дефибрилатор, заплатка/кондюит)
  - b. Анамнеза за предходен ИЕ
  - c. Известна клапна болест или вродена сърдечна малформация
  - d. Друга предразположеност към ИЕ (имунокомпроментирани пациенти, IVDA)
  - e. Комбинация от предразположеност и интервенция, която води до бактериемия
  - f. Прояви на застойна сърдечна недостатъчност
  - g. Нововъзникнали проводни нарушения
  - h. Растеж на типичен за ИЕ микроорганизъм от хемокултурите или положителна серология за Q-треска (микробиологичната находка може да предхожда сърдечните прояви)
  - i. Съдови или имунологични феномени: емболизъм, петна на Roth, тресковидни поднокътни хеморагии, възли на Osler, лезии на Janeway
  - j. Фокална или неспецифична неврологична симптоматика
  - k. Белези на белодробен емболизъм/консолидация (при десностранен ИЕ)
  - l. Периферни абцеси (бъбречни, лиенални, мозъчни, вертебрални), които са с неясен произход

\*NB: Може да не се наблюдава фебрилитет при болни в напреднала възраст, след проведено антибиотично лечение, при имунокомпроментирани пациенти и когато ИЕ е причинен от по-малко вирулентни или атипични микроорганизми.

**Таблица 8: Роля на ехокардиографията при ИЕ**

Препоръки: ехокардиография	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
<b>A – Диагноза</b>		
1. TTE се препоръчва като образна диагностика на първи избор при съмнение за ИЕ.	I	B
2. TEE се препоръчва при пациенти със сериозно клинично съмнение за ИЕ и нормална TTE.	I	B
3. При нормална първа ехокардиография, ако клиничното съмнение персистира, се препоръчва повторна TTE/TEE след 7-10 дни.	I	B
4. При повечето възрастни болни със съмнение за ИЕ трябва да се обмисли провеждането на TEE, дори при диагностично позитивна TTE, предвид на по-добрата чувствителност и специфичност на TEE, особено за диагностиката на абсцедиране и измерването на на вегетациите.	IIa	C
5. TEE не се препоръчва при пациенти с негативна TTE с добро качество на образа и ниска клинична вероятност за ИЕ.	III	C
<b>B – Проследяване след започнато лечение</b>		
1. Контролна TTE/TEE се препоръчват веднага след съмнение за ново усложнение на ИЕ (ново появил се сърдечен шум, емболизъм, персистиращ фебрилитет, прояви на сърдечна недостатъчност, абсцес, AV-блок)	I	B
2. Контролна TTE/TEE се препоръчва по време на проследяването на пациенти с неусложнен ИЕ, с цел мониториране на размерите на вегетациите и установяването на нови усложнения без клинична проява. Колко често ще се провежда ехокардиография, както и изборът на TTE/TEE, зависи от находката при първото изследване, причинителя и повлияването от лечението	IIa	B
<b>C – Интраоперативна ехокардиография</b>		
Препоръчва се при всички болни с ИЕ, които имат индикации за хирургично лечение	I	C
<b>D – След приключване на лечението</b>		
След приключване на антибиотичния курс се препоръчва провеждането на TTE за оценка на клапната морфология и функция	I	C

<sup>a</sup>Клас на препоръките.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

TTE – трансезофагеална ехокардиография, TEE – трансторакална ехокардиография.

добра защита в съда.<sup>66</sup> В крайна сметка, сегашните указания не се базират на сигурни клинични доказателства, а представляват консенсусно становище. Тъй като нито предишните, нито сегашните предложения за промяна се базират на силни доказателства, работната група препоръчва проспективно проследяване за да се установи дали намалената употреба на антибиотична профилактика ще предизвика промяна в честотата на ИЕ.

**В заключение, Работната Група предлага антибиотичната профилактика да се ограничи до пациентите с най-висок риск от ИЕ, при които се провеждат високорискови зъбни процедури. Добрата хигиена на устната кухина и редовните профилактични зъбни прегледи са от изключително значение за редуцията на риска от ИЕ. Поставянето на венозни пътища и каквито и да било инвазивни процедури следва да се извършва в асептични условия, за да може да се намали заболяемостта от ятрогенен ИЕ.**

## Г. Диагноза

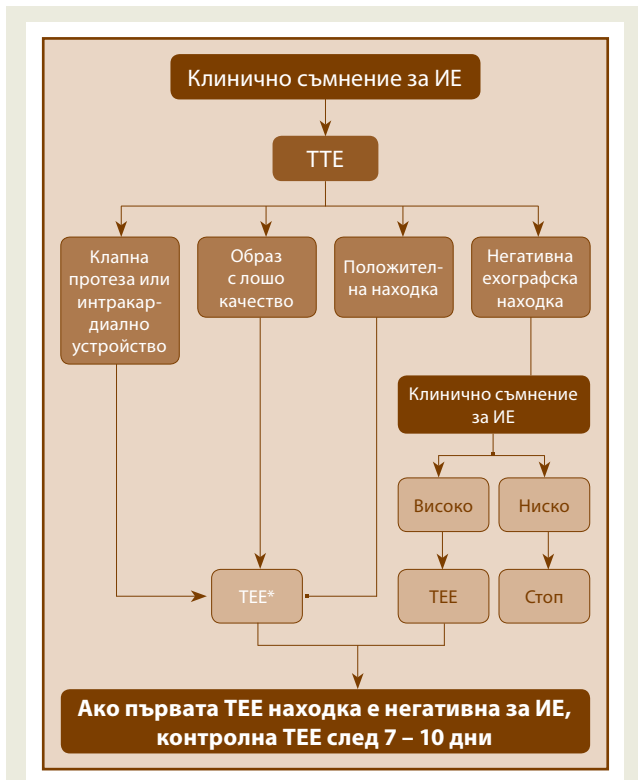
### Клинично протичане

Разнообразните клинични прояви и промяната в епидемиологията на ИЕ допринасят за това тази болест да си остане диагностично предизвикателство.<sup>67</sup> Клиничното протичане на ИЕ варира в широки граници в зависимост от причинителя, наличието или отсъствието на предходно сърдечно заболяване и клиничните изяви. Поради това, ИЕ трябва да се подозира при широк спектър от клинични ситуации (таблица 7). Протичането може да е както при остра, бързо протичаща инфекция, но и като при подостро или хронично заболяване със субфебрилитет и неспецифични симп-

томи, които могат да осуетят или объркат диагностицирането на заболяването при първичния преглед. Пациентите достигат до различни специалисти, които често разглеждат алтернативни диагнози като хронична инфекция, ревматологично и автоимунно заболяване или онкологично заболяване. Препоръчва се ранното ангажиране на кардиолог и клиничен микробиолог/инфекционист при лечението на тези болни.

До 90% от болните съобщават за фебрилитет при първия преглед, който често е придружен от втрисания, лош апетит и загуба на тегло. Сърдечни шумове се установяват при 85% от пациентите. Класическите белези описани в учебниците все още се срещат в развиващите се страни, но периферните белези на ИЕ са все по-рядко срещани в развитите страни, т.к. пациентите идват в по-ранни стадии на болестта. Въпреки това, съдовите и имунологични феномени като подноктътни вертикални кръвоизливи, петна на Roth и гломерулонефрит се наблюдават често, а при 30% от пациентите се наблюдават емболии (най-често мозъчни, слезка и бял дроб), като често емболията е причината за това пациентът да потърси здравна помощ.<sup>68</sup> При фебрилен пациент, диагнозата се подкрепя от лабораторни белези за инфекция като увеличен С-реактивен протеин и/или СУЕ, левкоцитоза, анемия и микроскопска хематурия. Поради слабата специфичност на лабораторните показатели, те не са интегрирани в сегашните диагностични критерии.<sup>7</sup>

Атипичното протичане се наблюдава често при по-възрастните или имунокомпроментирани пациенти,<sup>69</sup> като те често са афебрилни за разлика от младите болни. Поради това, при тези групи, както и при други високорискови болни, е уместен нисък праг на suspectция на ИЕ както и по-широкото използване на лабораторни и инструментални изследвания.



**Фигура 1:** Индикации за провеждане на ехокардиография при съмнение за инфекциозен ендокардит. ИЕ=инфекциозен ендокардит, TEE=транссезофагеална ехокардиография, TTE=трансторакална ехокардиография. \*Провеждането на TEE при изолиран десностранен ИЕ със засягане на нативни клапи, не е задължително когато качеството на образа е добро, а ехографската находка е еднозначна.

## Ехокардиография

Трансторакалната и транссезофагеалната ехокардиографии (TTE/TEE) се използват рутинно и имат фундаментално значение за поставянето на диагнозата, третирането и проследяването на болните (таблица 8) с ИЕ.<sup>70</sup> Ехокардиографията трябва да се проведе без отлагане – още при първото съмнение за ИЕ. Диагностичната полза от провеждането на TTE/TEE е значително по-голяма, когато те се използват в контекста на обичайни клинични критерии<sup>71</sup> (Фигура 1). Важно изключение са пациентите със *S. aureus* бактериемия, при които е разумно да се провежда рутинна ехокардиография, предвид честотата на ИЕ в тази ситуация, агресивността на този микроорганизъм и потенциалните фатални последици при интракардиална инфекция.<sup>13,72</sup>

Три ехокардиографски находки са приети като част от големите критерии за диагностика на ИЕ: вегетация, абсцес и нова дехисценция на клапна протеза (виж таблица 9 за анатомични и ехокардиографски дефиниции).

Чувствителността на TTE варира от 40 до 63%, тази на TTE от 90 до 100%.<sup>73</sup> Въпреки това, диагнозата може да е изключително трудна при ИЕ, засягащ вътресърдечни устройства, даже и да се използва TEE. Визуализацията на вегетацията може да е затруднена от наличието на вече съществуващи тежки лезии (митрален клапен пролапс, дегенеративни промени с калциноза, клапни протези), когато вегетациите са много малки (< 2мм) или още липсват (или емболизирали) както и при ИЕ без вегетации. Ехографски находки, които наподобяват вегетации, могат да бъдат наблюдавани при миксоматозни клапи, системен лупус (Лимбан-Сакс ендокардит), ревматоиден артрит, първичен антифосфолипиден синдром, клапна тромбоза, напреднало злокачествено заболяване (марантичен ендокардит), руптура на хорди и при малки интракардиални тумори (по правило фиброеластоми).

**Таблица 9:** Анатомични и ехокардиографски дефиниции

	Находка при аутопсия или интраоперативно	Ехокардиографска находка
<b>Вегетация</b>	Инфектирана маса, която е закрепена за ендокардна структура или интракардиално имплантиран материал	Осцилираща или не-осцилираща маса върху клапа или друга ендокардна структура или интракардиално имплантиран материал
<b>Абсцес</b>	Перивалвуларна кухина, с некроза, изпълнена с гнойна материя и некомуникараща със сърдечносъдов лумен	Задебелена, нехомогенна перивалвуларна зона с хиперехоген или анехогенен ехографски изглед
<b>Псевдоаневризма</b>	Перивалвуларна кухина, комуникараща със сърдечносъдовия лумен	Пулсираща перивалвуларна анехогенна кухина с наличен кръвоток на цветния доплер
<b>Перфорация</b>	Нарушена цялост на ендокардната тъкан	Нарушена цялост на ендокардната тъкан с преминаващ през нея кръвоток на цветния доплер
<b>Фистула</b>	Перфорация, през която комуникират две съседни кухини	Перфорация, през която комуникират две съседни кухини и се визуализира на цветен доплер
<b>Клапна аневризма</b>	Торбовидно издуване на клапна тъкан	Торбовидно изпъкване на клапна тъкан
<b>Дехисценция на клапна протеза</b>	Дехисценция на протезата	Перивалвуларна регургитация, идентифицирана с TTE/TEE, с или без махаловидно движение на протезата

Също така, малките абсцеси са трудни за идентифициране, особено в началните стадии на заболяването, в постоперативния период и при наличието на протезен материал (особено с митрална локализация).<sup>74</sup>

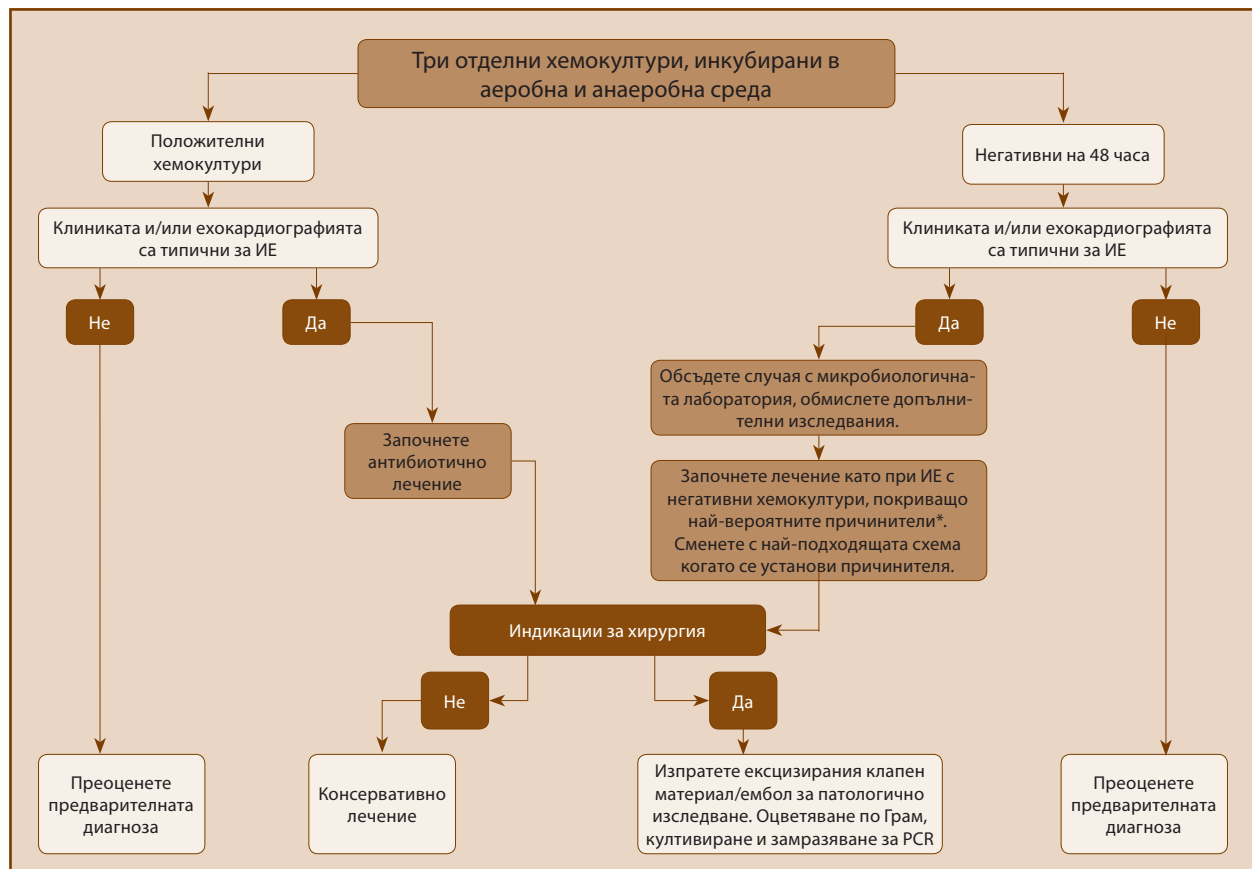
В случаите, когато първото ехокардиографско изследване е нормално, при персистиращо съмнение за ИЕ, трябва да бъде проведена контролна ТТЕ/ТЭЕ 7-10 дни по-късно, а даже и по-рано в случаите на инфекция причинена от *S. aureus*. Последващите ехокардиографии рядко носят клинична полза, т.к. количеството допълнителна информация, което може да се получи след втората или третата ехокардиография е минимално.<sup>75</sup> Контролните ехокардиографии за мониториране на усложненията и повлияване от терапията обаче са задължителни (таблица 8).

Напредъкът в образната диагностика като цяло няма значимо влияние върху рутинната клинична практика. Използването на *harmonic imaging* подобрява качеството на образа,<sup>76</sup> докато ролята на 3D-ехокардиографията и другите алтернативни образни изследвания като компютърната томография (КТ), магнитно резонансно изследване (МРИ), позитронно-емисионна томография (PET) и радионуклидно скениране предстои да бъде оценена. Многосрезовата КТ демонстрира добри резултати в оценката на клапни аномалии свързани с ИЕ, в сравнение с ТЭЕ, най-вече за оценка на степента на перивалвуларно ангажиране от абсцеси и псевдоаневризми.<sup>77</sup>

## Микробиологична диагноза

### 1. Хемокултури

Положителните хемокултури имат изключително значение за диагнозата и позволяват да се изследва причинителя за антибиотична чувствителност. Три хемокултури (поне една аеробна и една анаеробна), всяка от които съдържаща 10мл кръв, взети стерилно от периферна вена, позволяват идентификацията на типичните причинители в почти всички случаи, диагностичната полза от допълнителни хемокултури е ниска.<sup>78</sup> Вземането на проби от централни венозни катетри следва да се избягва поради честото замърсяване (фалшиво-положителни резултати, най-често стафилокок) и подвеждащи находки. Само по себе си е очевидно, че хемокултурите следва да бъдат взети преди започване на антибиотично лечение, но проучванията разглеждащи съвременната практика в тази насока, показват че това често не се спазва.<sup>79,80</sup> При ИЕ бактериемията е почти винаги постоянно налична, което логично води до два извода: (1) липсва обосновка за отлагане на вземането на кръв, т.е. то да съвпадне с пик на фебрилитета; и (2) почти всички хемокултури (или поне повечето) са положителни. Така, единична положителна хемокултура трябва да се разглежда предпазливо при диагностиката на ИЕ, особено ако са изолирани потенциални „замърсители“ като CNS или коринебактерии.



**Фигура 2:** Микробиологична диагноза при положителни и негативни хемокултури. ИЕ – инфекциозен ендокардит, PCR – polymerase chain reaction. \*Ако микроорганизмът не е идентифициран и пациентът е стабилен, обмислете прекратяване на антибиотичното лечение последвано от повторни хемокултури.

Независимо от това, че ИЕ много рядко се предизвиква от анаероби, хемокултурите трябва да бъдат инкубирани както при аеробни, така и при анаеробни условия за да могат да бъдат изолирани микроорганизми от видовете *Bacteroides* и *Clostridium*. При култури, които остават негативни за 5 дни, допълнително посяване върху шоколаден агар може да позволи изолирането на трудно изолиращ се причинител. При

по-продължителните посявки се увеличава рискът от контаминация, т.к. в такава ситуация е необходимо да бъдат разгледани като опция алтернативни диагностични методики (или алтернативна диагноза).<sup>81</sup> Схема за идентификация на микроорганизмите при положителни/негативни хемокултури е описана във *Фигура 2*.

**Таблица 10: Изследвания за изключване на редки причинители на инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури.**

Патоген	Диагностична процедура
<i>Brucella</i> spp.	Хемокултури; серология; култивиране, имунохистология и PCR на хирургичен материал
<i>Coxiella burnetii</i>	Серология (IgG фаза 1 > 1:800); тъканна култура, имунохистология и PCR на хирургичен материал
<i>Bartonella</i> spp.	Хемокултури; серология; култивиране, имунохистология и PCR на хирургичен материал
<i>Tropheryma whippelii</i>	Хистология и PCR на хирургичен материал
<i>Mycolpsma</i> spp.	Серология; култивиране, имунохистология и PCR на хирургичен материал
<i>Legionella</i> spp.	Хемокултури; серология; култивиране, имунохистология и PCR на хирургичен материал

PCR (polymerase chain reaction) – полимеразно-верижна реакция.

**Таблица 11: Модифицирани критерии на Duke за диагностика на инфекциозен ендокардит (адаптирано от Li et al.<sup>94</sup>)**

ГОЛЕМИ КРИТЕРИИ	
<p><b>Положителни хемокултури за ИЕ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Типичен микроорганизъм за ИЕ от две отделни хемокултури: <i>Viridans streptococci</i>, <i>Streptococcus bovis</i>, HACEK group, <i>Staphylococcus aureus</i>; или придобити в обществото ентерококи при липса на първичен фокус;</li> <li>или</li> <li>Микроорганизми, които са типични за ИЕ от персистиращо положителни хемокултури: Поне две положителни хемокултури или кръвни проби взети през интервал &gt; 12 h; или Всички (при 3 хемокултури) или повечето от &gt; 4 хемокултури (като първата и последната са взети през поне 1h интервал) са положителни</li> <li>или</li> <li>Еднократна положителна хемокултура за <i>Coxiella burnetii</i> или фаза I IgG титър на антитела &gt; 1:800</li> </ul>	
<p><b>Данни за засягане на ендокарда</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ехокардиографска находка, което е положителна за ИЕ</li> <li>Вегетация – Абсцес – Нова частична дехисценция на клапна протеза</li> <li>Новопоявила се клапна регургитация</li> </ul>	
МАЛКИ КРИТЕРИИ	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Предразполагащи фактори: предходно сърдечно заболяване, употреба на инжекционни наркотици</li> <li>Фебрилитет: &gt;38 °C</li> <li>Съдови феномени: артериални макроемболи, септичен белодробен инфаркт, микотични аневризми, интракраниална хеморагия, конюнктивални хеморагии, лезии на Janeway</li> <li>Имунологични феномени: гломерулонефрит, възли на Osler, петна на Roth, положителен ревматоиден фактор</li> <li>Микробиологични данни: положителна хемокултура, която не покрива големите критерии или серологични данни за активна инфекция на патоген типичен за ИЕ</li> </ul>	
<p><b>Диагнозата на ИЕ е сигурна при наличието на</b></p> <p>2 големи критерия, или</p> <p>1 голям и 3 малки критерия, или</p> <p>5 малки критерия</p>	<p><b>Възможно е да се касае за ИЕ при наличието на</b></p> <p>1 голям и 1 малък критерий, или</p> <p>3 малки критерия</p>

Адаптирано от 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.

## 2. Инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури и атипични причинители

ИЕ с негативни хемокултури (BCNIE – blood culture negative infective endocarditis) се наблюдава при 2.5-31% от всички случаи на ИЕ, като често води до забавяне в диагнозата и започването на лечение, което от своя страна повлиява негативно крайния клиничен резултат.<sup>82</sup> BCNIE най-често е свързан с предходно антибиотично лечение, като в тази ситуация често се налага спирането на антибиотиците и повторното вземане на хемокултури. Все по-често се срещат случаите, при които инфекцията е предизвикана от трудно изолиращ се микроорганизми при стандартни условия на посевките или налагащ специализирани методики за диагностицирането му (виж Секция С).<sup>83</sup> Тези микроорганизми могат често да засягат пациенти с клапни протези, централни венозни пътища, пейсмейкъри, бъбречна недостатъчност и имунокомпроментирани болни (таблица 10). Препоръчва се навременна консултация с клиничен микробиолог/инфекционист.

## 3. Хистологични/имунологични методики

Патоанатомичното изследване на резецирана клапна тъкан или емболични фрагменти остава златен стандарт при диагностиката на ИЕ, като също така може да подмogne избора на антибиотична схема, ако причинителят бъде идентифициран чрез използването на оцветявания или имунохистохимични методи. Електронната микроскопия има висока чувствителност и може да характеризира нови микроорганизми, но отнема значително време и е скъпа. *Coxiella burnetii* и *Bartonella* spp. могат да бъдат лесно диагностицирани чрез серологични тестове базирани на имунофлуоресценция или ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), а скоростни данни демонстрират подобни резултати и при стафилококи.<sup>84</sup> Имунологичен анализ на проби от урина позволява да се установят отпадни продукти отделени от патогените, като този метод е въведен и демонстриран за установяването на *Legionella* spp. Клиничната стойност на гореописаните методи все още подлежи на проспективно проследяване, т.к. за момента те не са включени в утвърдените диагностични критерии.

## 4. Молекулярно-биологични методики

Полимеразно-верижната реакция (PCR – polymerase chain reaction) позволява бързо и надеждно да се установят трудно култивирани се или некултивирани се патогени при пациенти с ИЕ.<sup>85</sup> Надеждността на методиката е потвърдена при използване на клапна тъкан от пациенти, оперирани за ИЕ.<sup>86</sup> Въпреки съществените ѝ предимства, например изключително високата чувствителност, методиката има присъщи ограничения: не може да се използва надеждно върху кръвни проби, рискът от контаминация е значим, наблюдават се фалшиво-негативни резултати поради наличието на PCR-инхибитори в пробите, тя не дава информация за антибиотичната чувствителност на патогена, а положителните резултати персistirат след клинична ремисия. Наличието на позитивна PCR върху тъкан от ексцизирана клапа не е задължително да показва липса на ефект от лечението, освен ако клапните култури са положителни. Нещо повече, PCR находката може да персистира месеци след успешна пълна ерадикация на инфекцията.<sup>87,88</sup> Очаква се в бъдеще диагностичните възможности да се подобряват с все по-разпространеното използване на real-time PCR както и използването по-подробни сравнителни бази данни за генетичен код<sup>89</sup> както

и използването на други нововъзникващи технологии.<sup>90</sup> До тогава резултатите от гореописаните методики следва да бъдат интерпретирани внимателно и само от опитни специалисти. Въпреки че, PCR положителната находка бе предложена за включване към големите диагностични критерии за ИЕ,<sup>91</sup> тази методика е малко вероятно да замести хемокултурите като основен диагностичен метод. Пациенти с ексцизирана клапна тъкан или емболектомия и негативни хемокултури са индицирани за използване на PCR върху клапния материал или ембол.

## Диагностични критерии и техните ограничения

Критериите на Duke,<sup>92</sup> базирани върху клиничната, ехокардиографска и микробиологична находка, имат висока чувствителност и специфичност (общо ~80%) за диагнозата на ИЕ. В момента се препоръчват, т.нар. модифицирани критерии на Duke, като промените (спрямо старите критерии) вземат предвид ролята на Q-треската (зооноза, предизвикана от *Coxiella burnetii*, разпространена в целия свят), по-високата честота на стафилококовите инфекции и повсеместната достъпност на TEE (таблица 11).<sup>93, 94</sup>

Все пак, е необходимо да се има предвид, че горните модификации са в процес на формално валидиране, а също така, че оригиналните критерии са били създадени за да опишат случаите на ИЕ за епидемиологичните и клинични проучвания. Клиничната преценка остава ключова, т.к. модифицираните критерии продължават да притежават известни недостатъци, особено в случаите когато чувствителността им е намалена, например при негативни хемокултури, инфектиране на клапна протеза или пейсмейкърен електрод или при десностранен ИЕ<sup>95</sup> (най-вече при IVDA).

**В заключение, ехокардиографията и хемокултурите са от ключово значение за диагностиката на ИЕ. Разумно е да се започне с ТТЕ, но в крайна сметка при повечето пациенти със съмнение за ИЕ или дефинитивен ИЕ е необходимо да се проведат и двете изследвания (ТТЕ/ТЕЕ). Критериите на Duke са полезни за класифицирането на ИЕ, но не могат да заменят клиничната преценка.**

## G. Прогностична оценка при постъпването

Вътреболничната смъртност при пациенти с ИЕ е от 9.6 до 26%,<sup>14,68,96-102</sup> но варира значително при индивидуалните пациенти. Бързата идентификация на високорисковите болни може да им даде шанс за по-благоприятно клинично протичане и подобрена прогноза, както и да се идентифицират пациентите с най-лоша непосредствена прогноза, при които е необходимо по-внимателно проследяване и по-агресивно лечение (например спешна хирургическа интервенция).

Прогнозата при ИЕ се определя от 4 основни фактора: характеристиките на пациента, наличието или отсъствието на сърдечни/извънсърдечни усложнения, причинителя на инфекцията и ехокардиографската находка (таблица 12). Рискът при пациенти с левостранен ИЕ, е формално оценяван с използването на горните променливи.<sup>96,97</sup> Пациентите със сърдечна недостатъчност (СН), периауларни усложнения,

**Таблица 12: Параметри, свързани с неблагоприятна прогноза при ИЕ****Характеристики на пациента**

- Болни в напреднала възраст
- ИЕ, засягащ клапна протеза
- Инсулин зависим захарен диабет
- Коморбидности (увредени/немощни болни, предходно сърдечно-съдово, бъбречно или белодробно заболяване)

**Наличие на усложнения, свързани с ИЕ**

- Сърдечна недостатъчност
- Бъбречна недостатъчност
- Инсулт
- Септичен шок
- Периануларни усложнения

**Микроорганизъм**

- *S. aureus*
- Гъбичен ИЕ
- Грам-негативни бацили

**Ехокардиографска находка**

- Периануларни усложнения
- Високостепенна регургитация на левостранна клапа
- Ниска левокамерна фракция на изтласкване
- Белодробна хипертония
- Големи по размер вегетации
- Тежка протезна дисфункция
- Ранно затваряне на митралната клапа и други белези за увеличено диастолно налягане

и/или *S. aureus* инфекция са с най-висок риск от смърт и необходимост от хирургично лечение по време на активната фаза на заболяването.<sup>96</sup> При наличие на 3 от горните фактори, рискът от смърт достига 79%.<sup>96</sup> Следователно, тези пациенти трябва да се проследяват много внимателно и да бъдат насочвани към по-големи болници с възможности за хирургично лечение. Множеството коморбидности, инсулин зависимият диабет, систолната левокамерна дисфункция и наличието на инсулт са също така предиктори за вътреболнична смъртност/усложнения.<sup>97-99,102-104</sup> Понастоящем, около 50% от пациентите се подлагат на хирургия по време на хоспитализацията.<sup>14,100,105,106</sup> При болните индицирани за спешна хирургическа интервенция, персистиращата инфекция и бъбречната недостатъчност са предиктори за увеличена смъртност.<sup>107</sup> Очаквано, пациентите индицирани за хирургично лечение, които не са оперирани поради много висок периперативен риск имат най-лоша прогноза.<sup>15</sup>

**В заключение, прогностичната оценка при постъпването следва да бъде извършена чрез използването на установените клинични, микробиологични и ехокардиографски параметри, и трябва да бъде съобразена при избора на терапевтична стратегия.**

## **Н. Антимикробна терапия: принципи и методология**

### **Основни принципи**

Успешното лечение на ИЕ зависи от ерадикацията на причинителя, чрез използването на антимикробни медикаменти. Хирургичното лечение допринася за това, като се премахват инфектираните материи и тъкани и се дренират абсцесите. Защитните механизми на гостоприемника са от много малко

значение, което обяснява защо бактерицидните схеми са по-ефективни от бактериостатичната терапия, както при хора, така и при животни.<sup>108,109</sup>

Аминогликозидите имат синергично бактерицидно действие, когато са комбинирани с инхибитори на синтеза на клетъчната стена (бета-лактами и гликопептиди), което позволява по-кратка продължителност на терапията (например при орални стрептококи) или ерадикация на проблемни микроорганизми (напр. *Enterococcus spp.*)

Голяма пречка за лекарствено-индуцираната смърт на микроорганизмите е антибиотичната толерантност. Толерантните микроби не са резистентни, т.е. те притежават известна чувствителност – при тях се инхибира растежът, но те успяват да избегнат лекарствено-индуцираната смърт и могат да продължат да се размножават в момента, в който се прекъсне антибиотичното лечение. Бавнорастящите и стационарни микроби демонстрират фенотипен толеранс към повечето антимикуробни средства (с изключение на рифампина и то само в някаква степен). Те присъстват във вегетациите и биофилмите, например при ендокардит, засягащ клапна протеза (протезен клапен ендокардит), като това обосновава нуждата от по-продължително лечение (6 седмици) за да се постигне пълна ерадикация на инфектираните клапи. Някои бактерии притежават мутации, които обуславят толерантност не само по време на стационарната фаза, но и по време на активното размножаване/растеж. Бактерицидните лекарствени комбинации се предпочитат пред монотерапията при толерантни микроорганизми.

Лекарственото лечение на ПКЕ (протезен клапен ендокардит) трябва да е по-продължително (поне 6 седмици), в сравнение с ендокардита, засягащ нативни клапи (НКЕ – нативен клапен ендокардит, продължителност на лечението 2 до 6 седмици), но като цяло е подобно, с изключение на стафилококовия ПКЕ, при който антибиотичната схема трябва да включва rifampin при всички чувствителни щамове.



При НКЕ с необходимост от клапно протезиране по време на антибиотичното лечение, се препоръчва да се продължи постоперативна антибиотична схема за НКЕ, а не за ПКЕ. И при НКЕ, и при ПКЕ, продължителността на лечение се изчислява от първия ден на ефективно антибиотично лечение, а не от деня на хирургичната интервенция. Постоперативно, нов пълен антибиотичен курс се прилага само при положителни хемокултури,<sup>109a</sup> като изборът на терапевтична схема се базира на последната антибиограма.

## Penicillin-чувствителни орални стрептококи и стрептококи от група D

Препоръчаните схеми срещу чувствителни стрептококи (penicillin MIC  $\leq$  0.125 mg/L) са обобщени в *таблица 13*.<sup>3,7,110-112</sup> Очаква се пълно излекуване при > 95% от болните. При неусложнени случаи, може да се използва краткосрочна, двуседмична терапия съдържаща комбинация от penicillin или ceftriaxone с gentamicin или netilmicin.<sup>113,114</sup> Последните 2 цитирани проучвания демонстрират, че gentamicin или netilmicin могат да бъдат инжектирани веднъж дневно при ИЕ, предизвикан от чувствителни стрептококи и нормална бъбречна функция. Ceftriaxone като монотерапия или в комбинация с gentamicin или netilmicin еднократно дневно е изключително удобен за извънболнично лечение.<sup>113-115</sup> Пациентите алергични към бета-лактами, следва да получават vancomycin. Teicoplanin беше предложен като алтернатива<sup>3</sup>, като при него има нужда от насищаща доза (6mg/kg/12h за 3 дни) последвана от 6-10mg/kg/дневно. Насищащата доза е от изключително значение поради това, че този антибиотик се свързва със серумните белтъци (>98%) и прониква бавно във вегетациите.<sup>116</sup> Все пак, трябва да се има предвид, че само ограничен брой ретроспективни проучвания са изследвали неговата ефективност при стрептококов<sup>117</sup> и ентерококов<sup>118</sup> ИЕ.

## Penicillin-резистентни орални стрептококи и стрептококи от група D

Penicillin-резистентните орални стрептококи се класифицират като относително резистентни (MIC 0.125 – 2 mg/L) и напълно резистентни (MIC > 2 mg/L), като някои указания разглеждат MIC > 0.5 mg/L като пълна резистентност.<sup>3,7,110</sup> Резистентността сред стрептококите нараства, като скорошни големи щамови извадки демонстрират >30% честота на *S. mitis* и *S. oralis*, притежаващи относителна или пълна резистентност.<sup>118,119</sup> От друга страна, над 99% от стрептококите от група D остават чувствителни на penicillin. Препоръките за лечение на penicillin-резистентен стрептококов ИЕ се базира на ретроспективни серии. В компилацията от 4 серии, 47/60 (78%) от пациентите са третирани с Penicillin G или ceftriaxone, най-често комбинирани с аминогликозиди, а малка част от болните с clindamycin или аминогликозиди като монотерапия.<sup>120-123</sup> Повечето MIC са били  $\geq$  1 mg/L. 50 пациента (83%) са били излекувани и 10 (17%) загиват. Смъртността не корелира с резистентността, а с подлежащите заболявания.<sup>122</sup> Изходът от лечението е подобен при ПКЕ и НКЕ.<sup>121</sup> Следователно, видът антибиотична терапия за penicillin-резистентни и penicillin-чувствителни орални стрептококи е сходен (*таблица 13*). Обаче, при пациенти с пеницилинова резистентност, лечението с аминогликозиди може да се удължи до 3-4 седмици, а краткосрочните терапевтични схе-

ми не се препоръчват. Опитът с високорезистентни изолати (MIC > 4 mg/L) е ограничен, като в такива случаи може да се предпочете лечение с vancomycin.

## Streptococcus pneumoniae, бета-хемолитични стрептококи (групи A, B, C и G)

От въвеждането на антибиотичното лечение ИЕ предизвикан от *S. pneumoniae* е все по-рядък. Наблюдава се честа асоциация с менингит – 30% от случаите,<sup>124</sup> което изисква специално внимание при пациентите с пеницилинова резистентност. Лечението на пеницилин-чувствителните щамове MIC ( $\leq$  0.1 mg/L) е подобно на това за орални стрептококи (*таблица 13*), с изключение на това, че краткосрочната двуседмична терапия не е проучена формално. Същото важи за за пеницилин-резистентните щамове (MIC > 1 mg/L) без менингит. В случаите с асоцииран менингит, лечението с penicillin трябва да се избягва, поради лошата ликворна пенетрация, като се препоръчва използването на ceftriaxone или cefotaxime като монотерапия или в комбинация с vancomycin.<sup>125</sup>

ИЕ предизвикан от групи A, B, C или G стрептококи, включително групата *S. milleri* (*S. constellatus*, *S. anginosus*, and *S. intermedius*) се наблюдава относително рядко. Стрептококите от група A винаги са чувствителни на бета-лактами, докато другите серогрупи могат да бъдат резистентни. В миналото, ИЕ предизвикан от стрептококи от група B, се смяташе за асоцииран с перипарталния период, докато сега се среща при други групи възрастни пациенти, най-вече при болни в напреднала възраст. Стрептококите от групи B, C и G и *S. milleri* предизвикват абсцеси, което може да изисква допълнително хирургично лечение.<sup>126</sup> Наблюдаваната смъртност при ПКЕ, причинен от група B стрептококи, е изключително висока, поради което се препоръчва хирургично лечение.<sup>127</sup> Антибиотичното лечение е подобно на това за орални стрептококи (*таблица 13*), с изключение на това, че не се препоръчва краткосрочна терапия.

## Метаболитно дефектни стрептококи (nutritionally variant streptococci)

Те предизвикват ИЕ с протрахирано протичане, по-чести усложнения и липса на ефект от лечението (до 40%),<sup>128</sup> което вероятно се дължи на късно диагностициране и започване на лечение. Едно скорошно проучване докладва 8 случая на успешно лечение с penicillin G или ceftriaxone като в комбинация с gentamicin.<sup>129</sup> 7 от пациентите са оперирани поради налични големи вегетации (>10mm). Препоръките за антибиотично лечение включват penicillin G, ceftriaxone или vancomycin за 6 седмици, в комбинация с аминогликозид поне през първите 2 седмици.

## Staphylococcus aureus и коагулозо – негативни стафилококи

ИЕ причинен от *Staphylococcus aureus* е по правило с остро и деструктивно протичане, докато при ИЕ, предизвикан от CNS, протичането е протрахирано (с изключение *S. lugdunensis* и някои случаи на *S. capitis*).<sup>130,131</sup> *Таблица 14* обобщава препоръките за лечение на methicillin-чувствителни и methicillin-

**Таблица 13: Антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит, предизвикан от орални стрептококи и стрептококи група D<sup>a</sup>**

Антибиотик	Дозирание и метод на приложение	Продължителност на лечението (в седмици)	Ниво на доказателственост
<b>Щамове, които са напълно чувствителни на пеницилин (MIC ≤ 0.125 mg/L)</b>			
<b>Стандартна схема</b>			
Penicillin G <sup>b</sup> или Amoxicillin <sup>d</sup> или Ceftriaxone <sup>e</sup>	12-18 милиона единици на ден i.v. 6 дози/дн  100-200mg/kg/дневно i.v. в 4-6 дози/дн  2g еднократно дневно i.m. или i.v.  <i>Дозирание при деца:<sup>f</sup></i> Penicillin G 200,000 U/kg/дн i.v. фракциониран в 4-6 дози Amoxicillin 300mg/kg/дн i.v. фракциониран в 4-6 равни дози Ceftriaxone 100mg/kg/дн i.v. или i.m. еднократно	4 <sup>c</sup>  4 <sup>c</sup>  4 <sup>c</sup>	I B  I B  I B
<b>Двуседмичен курс на лечение<sup>g</sup></b>			
Penicillin G или Amoxicillin <sup>d</sup> или Ceftriaxone <sup>e</sup> <i>в комбинация с</i> Gentamicin <sup>h</sup> или Netilmicin	12-18 милиона единици на ден i.v. 6 дози/дн  100-200mg/kg/дневно i.v. в 4-6 дози/дн  2g еднократно дневно i.m. или i.v.  3mg/kg/дн i.v. или i.m. еднократно  4-5 mg/kg/дн i.v. еднократно  <i>Дозирание при деца:<sup>f</sup></i> Penicillin, amoxicillin и ceftriaxone като по-горе. Gentamicin 3mg/kg/дн i.v. или i.m. еднократно или фракциониран в 3 равни дози	2  2  2  2	I B  I B  I B  I B
<b>При пациенти алергични към бета-лактами</b>			
Vancomycin <sup>i</sup>	30mg/kg/дн i.v. фракциониран на 2 дози  <i>Дозировка при деца:<sup>f</sup></i> Vancomycin 40mg/kg/дн i.v. фракциониран на 2-3 еднакви дози	4 <sup>c</sup>	I C
<b>Щамове, които са относително резистентни към penicillin (MIC 0.125 – 2 mg/L)</b>			
<b>Стандартна схема</b>			
Penicillin G или Amoxicillin <sup>d</sup> <i>в комбинация с</i> Gentamicin <sup>h</sup>	24 милиона единици на ден i.v. 6 дози/дн  200mg/kg/дневно i.v. в 4-6 дози/дн  3mg/kg/дн i.v. или i.m. еднократно	4 <sup>c</sup>  4 <sup>c</sup>  2	I B  I B
<b>При пациенти алергични към бета-лактами</b>			
Vancomycin <sup>i</sup>  <i>в комбинация с</i> Gentamicin <sup>h</sup>	30mg/kg/дн i.v. фракциониран на 2 дози  <i>Дозировка при деца:<sup>f</sup></i> виж по-горе  3mg/kg/дн i.v. или i.m. еднократно	4 <sup>c</sup>  2	I C

<sup>a</sup>Виж текста за стрептококи от други групи.<sup>b</sup>Предпочитано при пациенти > 65г. или при бъбречна недостатъчност.<sup>c</sup>Препоръчва се 6-седмичен курс при ПКЕ.<sup>d</sup>или ampicillin, в същата доза като amoxicillin.<sup>e</sup>Предпочитано за извънболнично лечение.<sup>f</sup>Дозировката при деца не трябва да надвишава тази при възрастни.<sup>g</sup>Само при неусложнен ИЕ, засягащ нативни клапи.<sup>h</sup>Бъбречната функция и серумните нива на gentamicin трябва да се мониторира веднъж седмично. При еднократно дозирание, концентрациите преди инжектирането на следващата доза (trough concentration), трябва да бъдат < 1mg/L, а концентрациите 1 час след инжектирането – около 10-12 mg/L.<sup>112</sup><sup>i</sup>Серумните нива на vancomycin следва да са 10-15 mg/L преди инжектирането на следващата доза и 30-45 mg/L 1 час след приключването на инфузията.

**Таблица 14: Антибиотично лечение на стафилококов ендокардит**

Антибиотик	Дозирание и метод на приложение	Продължителност на лечението (в седмици)	Ниво на доказателственост
<b>Засягане на нативни клапи</b>			
<b>Methicillin-чувствителни стафилококи</b>			
(Flu)cloxacillin или Оxacillin <i>в комбинация с</i> Gentamicin <sup>a</sup>	12g/дн фракциониран на 4-6 дози	4-6	I B
	3mg/kg/дн i.v. или i.m. еднократно  <i>Дозировка при деца:<sup>b</sup></i> Oxacillin или (Flu)cloxacillin 200mg/kg/дн фракционирано в 4-6 равни дози Gentamicin 3mg/kg/дн i.v. или i.m. фракционирано в 3 равни дози	3-5 дни	
<b>Пациенти с пеницилинова алергия или ИЕ, причинен от methicillin-резистентен стафилокок</b>			
Vancomycin <sup>c</sup> <i>в комбинация с</i> Gentamicin <sup>a</sup>	30mg/kg/дн i.v. фракциониран на 2 дози	4-6	I B
	3mg/kg/дн i.v. или i.m. фракциониран на 2-3 дози  <i>Дозировка при деца:<sup>b</sup></i> Vancomycin 40mg/kg/дн i.v. фракциониран на 2-3 еднакви дози	3-5 дни	
<b>Засягане на клапни протези</b>			
<b>Methicillin-чувствителни стафилококи</b>			
(Flu)cloxacillin или Oxacillin <i>в комбинация с</i> Rifampin <i>и</i> Gentamicin <sup>e</sup>	12g/дн фракциониран на 4-6 дози	≥6	I B
	1200mg/дн i.v. или p.o. – две дози/дн	≥6	
	3mg/kg/дн i.v. или i.m. фракциониран в 2-3 дози  <i>Дозировка при деца:<sup>b</sup></i> Oxacillin или (Flu)cloxacillin виж по-горе Rifampin 20mg/kg/дн i.v. или p.o. 3 дози/дн	2	
<b>Пациенти с пеницилинова алергия или ИЕ, причинен от methicillin-резистентен стафилокок</b>			
Vancomycin <i>в комбинация с</i> Rifampin <i>и</i> Gentamicin <sup>e</sup>	30mg/kg/дн i.v. фракциониран на 2 дози	≥6	I B
	1200mg/дн i.v. или p.o. – две дози/дн	≥6	
	3mg/kg/дн i.v. или i.m. фракциониран в 2-3 дози  <i>Дозировка при деца:<sup>b</sup></i> Виж по-горе	2	

<sup>a</sup>Клиничните ползи от използването на gentamicin не са формално демонстрирани към момента. Употребата му е асоциирана с увеличен риск от токсичност и не е задължителна.

<sup>b</sup>Дозировката при деца не трябва да надвишава тази при възрастни.

<sup>c</sup>Серумните нива на vancomycin трябва да достигнат 25-30 mg/L в момента преди следващата инфузия (trough).

<sup>d</sup>Rifampin индуцира хепаталния метаболизъм на индиректните антикоагуланти и други медикаменти. Смята се, че този антибиотик има специална роля при инфекции засягащи протезен материал/устройство, като спомага за ерадикацията им.<sup>135</sup> Rifampin винаги трябва да се използва в комбинация с други ефективни антистафилококови медикаменти, поради риск от развитие на резистентност при монотерапия.

<sup>e</sup>Независимо от това, че клиничната полза от употребата на gentamicin не е демонстрирана към момента, използването му се препоръчва при ПКЕ. Бъбречната функция и серумните нива на gentamicin трябва да се мониторира веднъж седмично (2 пъти седмично при болни с бъбречна недостатъчност). При инжектирането му в 3 дози, концентрациите преди инжектиране следва да бъдат < 1mg/L, а пиковите концентрации 1 час след инжектиране трябва да се намират в границите 3 до 4 mg/L.<sup>112</sup>

резистентни щамове на *S. aureus* и CNS при ИЕ със засягане на нативни клапи или клапни протези. Необходимо е да се отбележи, че ползата от добавянето на аминогликозид не е формално демонстрирана.<sup>132,133</sup> Аминогликозид може да се използва по избор на лекуващия екип първите 3 до 5 дни при лечение на НКЕ и се препоръчва за първите 2 седмици при ПКЕ. Предлагат се опции за краткосрочно (двуседмично) и орално антибиотично лечение при десностранен ИЕ (виж секция L), но тези схеми не са валидни при левостранен ИЕ.

ПКЕ, предизвикан от *S. aureus*, е с много висока смъртност (>45%)<sup>134</sup> и често налага ранно клапно репротезиране. Други разлики спрямо НКЕ са продължителността на терапията, удълженото използване на аминогликозиди и включването на rifampin. Използването на последния антибиотик е свързано с успешността на лечението на инфектирани ортопедични протези<sup>135</sup> (в комбинация с хинолони), както и успешната предпазване от реинфектиране при съдови протези.<sup>136</sup> Независимо от това, че нивото на доказателственост е ниско, включването на rifampin при стафилоков ПКЕ е стандартна клинична практика, въпреки че добавянето му може да е свързано с развитие на резистентност, хепатотоксичност и лекарствени взаимодействия.<sup>137</sup>

## Methicillin-резистентни и vancomycin-резистентни стафилококи

При MRSA се експресираща пеницилинсвързващ протеин с нисък афинитет (low-affinity penicillin-binding protein (PBP) 2A), който им дава кръстосана резистентност към повечето бета-лактами. MRSA са също така резистентни към множество антибиотици, а vancomycin остава като последен избор за лечение на тежки инфекции. По света се регистрират новопоявили се щамове с умерена чувствителност – vancomycin – intermediate *S. aureus* (VISA) (MIC 4 – 16 mg/L) и хетеро-VISA (MIC ≤ 2 mg/L като някои субпопулации показват растеж и при по-високи концентрации), които се свързат с неуспешно лечение на ИЕ.<sup>138</sup> В допълнение, в последните години бяха изолирани някои високорезистентни щамове на *S. aureus* от инфектирани пациенти, което налага създаването на нови подходи в лечението им. Новият липопетид daptomycin (6mg/kg/дн i.v.) беше одобрен наскоро за лечение на *S. aureus* бактериемия и десностранен ИЕ.<sup>139</sup> Публикувани са наблюдения, в които се описва преодоляването на резистентността от daptomycin и подкрепя използването му при левостранен ИЕ.<sup>140</sup> Въпреки това, липсват категорични доказателства в подкрепа на този подход. Важно е да се отбележи, че daptomycin трябва да се прилага в подходящи дози за да се избегне развитие на резистентност.<sup>139,141</sup> Други възможни опции са бета-лактамите с относително добро свързване с PBP2A, quinupristin – dalbopristin с или без бета-лактами,<sup>142,143</sup> бета-лактами + оксазолдинони,<sup>144</sup> и бета-лактами + vancomycin.<sup>145</sup> В подобни клинични ситуации е необходим колаборативен подход и консултации с инфекционист/клиничен микробиолог.

## Enterococcus spp.

Ентерококовият ИЕ, най-често се предизвиква от *Enterococcus faecalis* (90% от случаите), и по-рядко от *Enterococcus faecium* или други видове. Тези причинители са проблематични в поне два аспекта. Първо, ентерококите са високотолерантни

към антибиотик-индуцирана смърт, а ерадикацията им изисква продължително лечение (до 6 седмици) със синергистични бактерицидни комбинации на инхибитори на синтеза на клетъчната стена и аминогликозиди (Таблица 15). На второ място, те могат да бъдат полирезистентни, включително към аминогликозиди, бета-лактами (чрез PBP5 модификация и понякога синтез на беталактамази) и vancomycin.<sup>146</sup>

Напълно чувствителните към penicillin щамове (MIC ≤ 8 mg/L) се следва да се лекуват с penicillin G или ampicillin (или amoxicillin) в комбинация с gentamicin. Ampicillin (или amoxicillin) може би са за предпочитане, т.к. MIC са често 2 до 4 пъти по-ниски в сравнение с penicillin. По-продължителните курсове с gentamicin, налагат редовно мониториране на серумните нива, бъбречната и вестибуларната функция. В едно проучване се докладва успешно лечение след кратък аминогликозиден курс (2-3 седмици) при 74 (81%) от 91 случая на ентерококов ИЕ.<sup>147</sup> Тази кратка терапевтична схема трябва да се разглежда като възможен избор, когато продължителното лечение е лимитирано от токсичност.

Високостепенната резистентност към gentamicin е често при *E. faecalis* и *E. faecium*.<sup>146</sup> MIC > 500mg/L се свързва със загуба на синергичен бактерициден ефект при комбиниране с инхибитори на синтеза на клетъчната стена, като аминогликозидите не трябва да се използват в такава ситуация. Streptomycin може да притежава достатъчна активност в такива случаи и остава полезна алтернатива. Друга, наскоро описана комбинация срещу gentamicin-резистентен *E. faecalis* е ampicillin + ceftriaxone,<sup>148</sup> които имат синергичен ефект, чрез инхибиция на взаимно допълващи се белтъци (PBP). Друг вариант са по-продължителните курсове на бета-лактами или vancomycin.

Резистентността към бета-лактами и ванкомицин най-често се наблюдава при *E. faecium*. Двойната резистентност обаче е рядко явление, което позволява бета-лактамите да се използват при vancomycin-резистентни щамове и vice versa. Резултатите, описващи използването на quinupristin – dalbopristin, linezolid, daptomycin, и tigecycline, не са еднозначни. Подобни ситуации отново налагат колаборация с инфекционист/клиничен микробиолог.

## Грам-негативни бактерии

### 1. Грам-негативни бактерии, спадащи към НАСЕК групата

Грам-негативните бактерии от групата НАСЕК, могат да бъдат култивирани само при специфични условия и доказването им изисква прилагане на специализирани методи на изследване (виж Секция С). Поради бавния им растеж, интерпретацията на стандартните MIC тестове може да бъде трудна. Някои бактерии от НАСЕК групата синтезират бета-лактамази, поради което ampicillin вече не е медикамент на първи избор. От друга страна, те са чувствителни на ceftriaxone и други цефалоспоринови трета генерация, както и хинолони – стандартното лечение е ceftriaxone 2g/дн за 4 седмици. При причинител от групата, който не синтезира бета-лактамаза, интравенозното приложение на ampicillin (12g/дн, фракциониран в 4 до 6 дози) + gentamicin (3mg/kg/дн, фракциониран в 2 до 3 дози) за 4 седмици остава като терапевтична възможност. Ciprofloxacin (2 x 400mg i.v. или 1000mg/дн p.o.) е по-слабо проучена терапевтична схема.<sup>149,150</sup>

**Таблица 15: Антибиотично лечение на ИЕ, причинен от Enterococcus spp.**

Антибиотик	Дозирание и метод на приложение	Продължителност на лечението (в седмици)	Ниво на доказателственост
<b>Щамове, чувствителни на бета-лактами и gentamicin (за резистентни щамове виж<sup>a,b,c</sup>)</b>			
Amoxicillin <i>в комбинация с</i> Gentamicin <sup>e</sup>	200mg/kg/дневно i.v., фракциониран в 4-6 дози	4-6 <sup>d</sup>	I B
	3mg/kg/дн i.v. или i.m. фракциониран в 2-3 дози	4-6	
<i>Дозировка при деца:<sup>f</sup></i>			
Amoxicillin 300mg/kg/дн i.v. фракциониран в 4-6 равни дози			
Gentamicin 3mg/kg/дн i.v. или i.m. фракционирано в 3 равни дози			
<i>ИЛИ</i>			
Ampicillin <i>в комбинация с</i> Gentamicin <sup>e</sup>	200mg/kg/дневно i.v., фракциониран в 4-6 дози	4-6 <sup>d</sup>	I B
	3mg/kg/дн i.v. или i.m. фракциониран в 2-3 дози	4-6	
<i>Дозировка при деца:<sup>f</sup></i>			
Ampicillin 300mg/kg/дн i.v. фракциониран в 4-6 равни дози			
Gentamicin 3mg/kg/дн i.v. или i.m. фракционирано в 3 равни дози			
<i>ИЛИ</i>			
Vancomycin <sup>g</sup> <i>в комбинация с</i> Gentamicin <sup>e</sup>	30mg/kg/дн i.v. фракциониран на 2 дози	6	I C
	3mg/kg/дн i.v. или i.m. фракциониран в 2-3 дози	6	
<i>Дозировка при деца:<sup>f</sup></i>			
Vancomycin 40mg/kg/дн i.v. фракциониран на 2-3 еднакви дози			
За gentamicin виж по-горе			

<sup>a</sup>Високо ниво на резистентност към gentamicin (MIC > 500 mg/L): ако шамът е чувствителен на streptomycin, да се използва последния – 15mg/kg/дн фракционирано в 2 равни дози (I, A). При липса на чувствителност да се използва по-продължителен курс на лечение с бета-лактама. Наскоро беше предложена комбинацията от ampicillin и ceftriaxone за лечението на gentamicin-резистентен Enterococcus faecalis<sup>148</sup> (IIa, B).

<sup>b</sup>Резистентност към бета-лактами: (i) ако резистентността е свързана със синтез на бета-лактамаза, вместо ampicillin следва да се използва ampicillin – sulbactam, а вместо amoxicillin следва да се използва amoxicillin – clavulanate (I, C); (ii) ако е наличен PBP5 вариант следва да се използват схеми базирани на vancomycin.

<sup>c</sup>Полирезистентност към аминогликозиди, бета-лактами и ванкомицин: предлагат се следните алтернативи (i) linezolid 2x600mg/дн i.v. или перорално за ≥8 седмици (IIa, C) (да се мониторира за хематологична токсичност), quinupristin – dafopristin 3 x 7.5 mg/kg/дн за ≥8 седмици (IIa, C), (iii) бета-лактамна комбинация, включващи imipenem + ampicillin или ceftriaxone + ampicillin ≥8 седмици (IIb, C).

<sup>d</sup>6-седмичен курс на лечение се препоръчва при пациенти със симптоматика от > 3 месеца или при ПКЕ.

<sup>e</sup>Да се мониторира серумните нива на аминогликозидите и бъбречната функция – виж Таблица 13.

<sup>f</sup>Дозировката при деца не трябва да надвишава тази при възрастни.

<sup>g</sup>При пациенти с алергия към бета-лактами. Да се мониторира серумните нива на vancomycin – виж Таблица 13.

## 2. Грам-негативни бактерии, които не спадат към групата НАСЕК

Международната изследователска група International Collaboration on Endocarditis (ICE) докладва грам-негативни бактерии, не спадащи към групата НАСЕК, като причинители при 49/2761 (1.8%) от случаите на ИЕ.<sup>151</sup> Препоръчаното лечение е ранна хирургична интервенция + продължително (≥6 седмици) лечение с бактерицидни комбинации, включващи бета-лактама и аминогликозид, като понякога е разумно добавянето и на хинолон или cotrimoxazole. Провеждането на бактерицидни тестове in vitro и мониторирането на серумните антибиотични концентрации мога да бъдат от полза. Поради това, че тези инфекции са едновременно редки и тежки, тяхното лечение трябва да се провежда съвместно с инфекционист/клиничен микробиолог.

## ИЕ ендокардит с негативни хемокултури

Основните причинители на BCNIE са обобщени в секция F,<sup>152</sup> а терапевтичните схеми – в таблица 16.<sup>153</sup>

## Гъбични инфекции

Гъбична етиология най-често се наблюдава при ПКЕ, ИЕ при IVDA и имунокомпроментирани пациенти. Преобладават видовете Candida и Aspergillus, като последният е причинител на BCNIE. Смъртността е много висока (>50%) и при лечението е необходимо използването на двойна противогъбична комбинация и клапно протезиране.<sup>154</sup> Повечето случаи се третират с различни форми на amphotericin B в комбинация с или без азоли, а в скорошните докладвани клинични случаи се описва успешна терапия с новия echinocandin caspofungin.<sup>155,156</sup> Супресивното лечение с орални азоли често е дългосрочно, а понякога доживот.

**Таблица 16: Антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури**

Причинител	Препоръчвано лечение <sup>a</sup>	Изход от лечението
<i>Brucella spp.</i>	Дохусуcline (200mg/24h) + Cotrimoxazole (960mg/12h) + Rifampin (300-600mg/24h) перорално за ≥ 3 месеца <sup>b</sup>	Успешно лечение при титри на антитела < 1:60
<i>Coxiella burnetii</i> (причинител на Q-треска)	Дохусуcline (200mg/24h) + Hydroxychloroquine (200-600mg/24h) <sup>c</sup> перорално <i>или</i> Дохусуcline (200mg/24h) + хинолон (офлоксацин, 400mg/24h) перорално (> 18 месеца продължителност на лечението)	Успешно лечение при фаза I IgG титр < 1:200, IgA и IgM титр < 1:50
<i>Bartonella spp.</i>	Ceftriaxone (2g/24h) или Ampicillin (или Amoxicillin) (12g/24h) i.v. <i>или</i> Дохусуcline (200mg/24h) за 6 седмици + Gentamicin (3mg/kg/24h) или Netilmicin i.v. (за 3 седмици) <sup>d</sup>	Очаквано успешно лечение при ≥ 90% от болните
<i>Legionella spp.</i>	Erithromycin (3g/24h) i.v. за 2 седмици, след това перорално за 4 седмици, + Rifampin (300-1200 mg/24h) Или Ciprofloxacin (1.5g/24h) перорално за 6 седмици	За момента не е ясно коя терапевтична схема е най-ефективна. Предвид високата чувствителност на патогена, вероятно трябва да се използват хинолони
<i>Mycoplasma spp.</i>	Хинолони от по-новите поколения <sup>e</sup> (продължителност на лечението > 6 месеца)	За момента не е ясно коя терапевтична схема е най-ефективна.
<i>Tropheryma whippelii</i> <sup>f</sup> (причинител на болестта на Whipple)	Cotrimoxazole Penicillin G (1.2 MU/24h) и Streptomycin (1g/24) i.v. за 2 седмици, след това Cotrimoxazole перорално за 1 година <i>или</i> Дохусуcline (200mg/24h) + Hydroxychloroquine (200-600mg/24h) <sup>c</sup> перорално за ≥ 18 месеца	Дългосрочно лечение, конкретната оптимална продължителност не е известна за момента.

Адаптирано от Brougui и Raoult.<sup>153</sup>

<sup>a</sup> Поради липса на достатъчно големи серии от болни, оптималната продължителност на лечението на ИЕ, причинен от тези патогени е неясна. Гореписаните продължителности на лечението се базират на докладвани клинични случаи.

<sup>b</sup> Добавянето на streptomycin (15mg/kg/24h в 2 дози) за първите няколко седмици не е задължително.

<sup>c</sup> Комбинацията doxycycline + hydroxychloroquine (с мониториране на серумните нива на hydroxychloroquine) е по-ефективна от doxycycline като монотерапия или doxycycline + флуориран хинолон.

<sup>d</sup> Докладвани са няколко различни терапевтични схеми, включващи аминопеницилини и цефалоспорици, комбинирани с аминогликозиди, doxycycline, vancomycin и хинолони.

Дозировката е като при стрептококов и ентерококов ИЕ (Таблица 13 и 15).<sup>383,384</sup>

<sup>e</sup> По-новите хинолони са по-ефективни от ciprofloxacin при употреба срещу интрацелуларни патогени като Mycoplasma spp., Legionella spp. и Chlamydia spp.

<sup>f</sup> Лечението на ИЕ, предизвикан от Tropheryma whippelii, остава най-вече емпирично. Докладвано е успешно лечение при дългосрочна терапия с cotrimoxazole (>1 година). Гама-интерферонът има протективна роля при вътреклетъчни инфекции и е предложен като допълнително лечение при болест на Whipple.<sup>385,386</sup>

## Емпирично лечение

Лечението на ИЕ следва да започне максимално бързо. Преди да се започне антибиотичното лечение се препоръчва взимането на 3 хемокултури на интервали от 30 минути.<sup>157</sup> Изборът на първоначална емпирична антибиотична схема се базира на следните съображения:

- дали пациентът е бил лекуван с антибиотик до момента
- дали инфекцията засяга нативни клапи или клапни протези (и ако се касае за протезен ендокардит, кога е била извършена хирургичната интервенция – ранен vs късен ПКЕ) и
- клиничния опит и познания върху локалната епидемиология, най-вече върху антибиотичната резистентност и най-честите локални причинители на инфекциозен ендокардит с негативни хемокултури (таблица 16)

Препоръчаните антибиотични схеми са обобщени в Таблица 17. Схемите при НКЕ и късен ПКЕ трябва да покриват стафилококи, стрептококи, НАСЕК групата и Bartonella spp. Схемите при ранен ПКЕ трябва да покриват MRSA, а в идеалния случай и грам-негативни бактерии, които не принадлежат към НАСЕК групата.

## Извънболнично парентерално антибиотично лечение на инфекциозен ендокардит

Извънболничното парентерално антибиотично лечение (Outpatient parenteral antibiotic therapy – OPAT) се използва при > 250 000 пациента на година в САЩ.<sup>158</sup> При пациенти с ИЕ, то трябва да се използва като продължение на антимикробната терапия, след като всички критични усложнения свързани с ИЕ са под контрол (например перивалвуларни абсцеси, остра СН, септични емболи, мозъчен инсулт). Антибиотичната терапия при ИЕ може да бъде разглеждана като

**Таблица 17: Препоръчителни антибиотични схеми за емпирично лечение на инфекциозен ендокардит (преди да е установен причинителят или при неизвестен причинител)**

Антибиотик	Дозирание и метод на приложение	Продължителност на лечението (в седмици)	Ниво на доказателственост	Забележки
<b>Засягане на нативни клапи</b>				
Ampicillin-Sulbactam или Amoxicillin-Clavulanate в комбинация с Gentamycin <sup>a</sup>	12g/дн фракционирано в 4 дози 12g/дн фракционирано в 4 дози 3mg/kg/дн i.v. или i.m. фракциониран в 2-3 дози	4-6 4-6 4-6	IIb C IIb C	Пациентите с ИЕ и негативни хемокултури, следва да бъдат консултирани с инфекционист/клиничен микробиолог
Vancomycin <sup>b</sup> в комбинация с Gentamicin <sup>a</sup> в комбинация с Ciprofloxacin	30mg/kg/дн i.v. фракциониран на 2 дози 3mg/kg/дн i.v. или i.m. фракциониран в 2-3 дози 1000 mg/дн p.o. – 2 дози 800mg/дн i.v. – 2 дози	4-6 4-6 4-6	IIb C	При болни с непоносимост към бета-лактами  Ciprofloxacin е невинаги активен срещу Bartonella spp. При съмнение за ИЕ с такъв причинител следва да се обмисли включването на doxycycline (виж Таблица 16)
<b>Ранно засягане на клапни протези (&lt; 12 месеца от хирургичната интервенция)</b>				
Vancomycin <sup>b</sup> в комбинация с Gentamicin <sup>a</sup> в комбинация с Rifampin	30mg/kg/дн i.v. фракциониран на 2 дози 3mg/kg/дн i.v. или i.m. фракциониран в 2-3 дози 1200mg/дн p.o. – две дози/дн	6 2	IIb C	При липса на клиничен отговор, следва да се обмисли хирургично лечение, както и антибиотична схема покриваща грам-негативни патогени
<b>Късно засягане на клапни протези (&gt; 12 месеца от хирургичната интервенция)</b>				
Лечението е същото като при засягане на нативни клапи				

<sup>a,b</sup>Мониторингът на лекарствените нива на vancomycin и gentamycin следва да се извършва като в Таблицы 13 и 14.

**Таблица 18: Критерии за уместност на OPAT при инфекциозен ендокардит**

Период на лечението	Препоръки
<b>Критичен период ( първите 2 седмици)</b>	Повечето усложнения възникват през първите 2 седмици. Препоръчва се болнично лечение. Може да се обмисли OPAT: при ИЕ, причинен от орален стрептокок, стабилни болни, липса на усложнения
<b>Продължаващо лечение (след първите 2 седмици)</b>	Може да се обмисли OPAT: при стабилни болни. Не се препоръчва OPAT при: СН, притеснителна ехоградиографска находка, неврологична симптоматика или бъбречна недостатъчност
<b>От изключително значение преди започването на OPAT</b>	Образовайте/информирайте медицинския персонал и пациентите. Чести контролни прегледи (веднъж дневно от мед. сестра, веднъж на 1-2 седмици от лекуващия лекар). Препоръчва се програма, ръководена от лекар, а не антибиотични инфузии в домашни условия

Адаптирано от Andrews и von Reyn.<sup>159</sup>

състояща се от 2 различни периода – първи и критичен период (първите 2 седмици след започване на лечението), по време на които ОРПАТ е с ограничени индикации, и втори период на продължаващо лечение (след първите 2 седмици), при който ОРПАТ може да е осъществимо. Таблица 18 обобщава препоръките при разглеждане на ОРПАТ при ИЕ.<sup>159</sup> Логистичните проблеми са от изключително важно значение и изискват обучение на персонала и пациентите за да може да се подsigури спазването на терапевтичния режим, мониторирането на ефективността и страничните ефекти, подкрепата от социалните служби и улеснения достъп в случай на нужда от медицинско мнение. При възникване на проблеми, пациентите следва да бъдат насочвани към медицински персонал, който ги познава, а не просто към случаен спешен център. Когато са спазени горните условия ОРПАТ концепцията работи добре независимо от клиничния контекст и причинителя.<sup>160,161</sup>

## I. Усложнения и индикации за хирургично лечение при левостранен ендокардит на нативна клапа

### Част 1. Индикации и оптимално време за операция

Хирургичното лечение се прилага при приблизително половината от пациентите с ИЕ поради тежките усложнения<sup>79</sup>. Причините да се прибегва до хирургия в ранната фаза, когато пациентът все още получава антибиотична терапия, са избягване на прогресирането на СН и необратимите структурни увреди, причинени от тежката инфекция, както и превенция на системната емболия<sup>7,98,162-165</sup>. От друга страна, хирургичната терапия по време на активната фаза е свързана със сериозен риск.

Хирургичното лечение е оправдано при високорискови пациенти, при които възможността за излекуване с антибиотици е малка и при които няма коморбидитет или услож-

**Таблица 19: Индикация и време за операция при левостранен инфекциозен ендокардит на нативна клапа**

Препоръки: индикация за хирургия	Време*	Клас <sup>a</sup>	Ниво <sup>b</sup>
<b>СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ</b>			
ИЕ на митрална или аортна клапа с високостепенна остра регургитация или клапна обструкция, причиняващи белодробен едем или кардиогенен шок	Спешна	I	B
ИЕ на митрална или аортна клапа с фистула в сърдечна кухина или перикард, водещи до рефрактерен белодробен едем или шок	Спешна	I	B
ИЕ на митрална или аортна клапа с високостепенна остра регургитация или клапна обструкция и персистираща сърдечна недостатъчност или ехокардиографски белези на влошен хемодинамичен толеранс (ранно затваряне на митрална клапа или пулмонална хипертония)	Неотложна	I	B
ИЕ на митрална или аортна клапа с високостепенна регургитация и без СН	Елективна	IIa	B
<b>НЕКОНТРОЛИРАНА ИНФЕКЦИЯ</b>			
Локална неконтролирана инфекция (абсцес, фалшива аневризма, фистула, нарастваща вегетация)	Неотложна	I	B
Персистиращ фебрилитет и положителни хемокултури > 7-10 дена	Неотложна	I	B
Инфекция, причинена от гъби или мултирезистентни микроорганизми	Неотложна/ елективна	I	B
<b>ПРЕВЕНЦИЯ НА ЕМБОЛИЯТА</b>			
ИЕ на митрална или аортна клапа с големи вегетации (> 10 mm), вследствие от един или повече емболични епизоди, независимо от подходящата антибиотична терапия	Неотложна	I	B
ИЕ на митрална или аортна клапа и големи вегетации (> 10 mm) и други предиктори за усложнено протичане (сърдечна недостатъчност, персистираща инфекция, абсцес)	Неотложна	I	C
Изолирани много големи вегетации (> 15 mm) <sup>#</sup>	Неотложна	IIb	C

<sup>a</sup>Клас на препоръка. <sup>b</sup>Ниво на доказателственост. \*Спешно хирургично лечение – хирургично лечение в рамките на 24 часа; неотложно хирургично лечение – в рамките на няколко дена; елективна хирургия – след най-малко една или две седмици на антибиотично лечение. <sup>#</sup>Хирургичното лечение може да се осъществи, ако процедурата позволява съхраняване на нативната клапа.



нения, които да доведат до по-бавно възстановяване. Възрастта сама по себе си не е контраиндикация за хирургично лечение<sup>166</sup>.

Своевременната консултация с кардиохирург се препоръчва с цел да се избере най-доброто възможно лечение. Определянето на пациентите, изискващи ранна хирургия често е трудно. Към всеки случай трябва да се подходи индивидуално и при поставяне на диагнозата, трябва да се идентифицират всички фактори, асоциирани с висок риск. Често, необходимостта от операция се определя от няколко високорискови фактора<sup>165</sup>.

В някои случаи хирургичната интервенция трябва да се извърши спешно (в рамките на 24 часа) или неотложно (в рамките на няколко дена), независимо от продължителността на антибиотичната терапия. В други случаи, операцията може да бъде отложена с цел провеждане на 1 или 2 седмици терапия с антибиотици под внимателно клинично и ехокардиографско наблюдение, преди да бъде предприета оперативната интервенция<sup>165,167</sup>. Трите основни индикации за ранна хирургична интервенция при ИЕ са сърдечна недостатъчност, неконтролирана инфекция и превенция на емболичните усложнения (таблица 19).

## Сърдечна недостатъчност

### 1. Сърдечна недостатъчност при инфекциозен ендокардит

Сърдечната недостатъчност (СН) е най-честото усложнение на ИЕ и представлява най-честата индикация за хирургично лечение на ИЕ<sup>79</sup>. Тя се среща при 50-60% от всички случаи и е по-честа при инфекциозен ендокардит на аортната (29%), отколкото при ендокардит на митралната (20%) клапа<sup>7</sup>. СН може да бъде причинена от тежка аортна или митрална инсуфициенция, интракардиални фистули или, по-рядко, от клапна обструкция, причинена от частична обструкция на клапния отвор.

Най-характерната лезия, водеща до СН при НКЕ е разрушаването на клапата, водещо до остра регургитация<sup>92</sup>, която може да настъпи от руптура на митрални хорди, руптура и перфорация на клапни платна или затваряне на платната от вегетациите. По-специална е ситуацията при вторична инфекция<sup>168</sup>, на предното митрално платно, асоциирано с първичен аортен ИЕ с аортна регургитация. Формирането на аневризма от предсърдната страна на митралното платно може по-късно да доведе до перфорация на митралната клапа.

Клиничната изява на СН може да включва тежка диспнея, белодробен едем и кардиогенен шок. Освен клиничната находка, ТТЕ е от съществена важност за първоначална оценка и проследяване. При ИЕ с остра регургитация, скоростите на регургитационния поток са по-често ниски с късо децелационно време, тъй като наляганията в ляво предсърдие (митрална регургитация) и лява камера (аортна регургитация) бързо се изравняват. Размерите на сърдечните кухини обикновено са нормални. Перфорацията на клапните платна, вторичните лезии на митралната клапа или аневризмите се оценяват най-добре чрез ТЕЕ<sup>169,170</sup>. Суспекцията за клапна обструкция възниква при покачване на трансвалвуларният градиент при ТТЕ. Ехокардиографията се използва за хемодинамична оценка на клапната дисфункция, измерване на налягането в белодробната артерия и оценка и мониториране на левокамерната систолна функция и теледиастолните

налягания в ляво и дясно сърце<sup>17,172</sup>. Мозъчният натриуретичен пептид (NT-proBNP) се използва при диагнозата и мониторирането на ИЕ<sup>173</sup>.

СН може да прогресира от лека до тежка по време на лечението, като при две трети от случаите настъпва по време на активната фаза на заболяването (7). Умерена до тежка СН е най-важният предиктор на вътреболнична и шестмесечна смъртност<sup>7,68,69,174,175</sup>.

### 2. Индикации и време на хирургично лечение при наличие на сърдечна недостатъчност и инфекциозен ендокардит (таблица 19)

Наличието на СН е индикация за хирургично лечение при по-голямата част от пациентите и е основното показание за спешно хирургично лечение<sup>107,165</sup>. Хирургията е показана при пациент със СН, резултат от тежка аортна или митрална регургитация, вътресърдечни фистули или от клапна обструкция, причинени от вегетации. Тя е индицирана също при остра аортна или митрална регургитация без клинична СН, но с ехокардиографски данни за повишено теледиастолно налягане на лява камера (преждевременно затваряне на митрална клапа, високо налягане в ляво предсърдие и умерена или тежка белодробна хипертония).

Хирургичното лечение трябва да се предприеме незабавно, независимо от инфекциозния статус, когато пациентите са в перманентен белодробен едем или кардиогенен шок, независимо от медикаментозната терапия. Операцията е неотложна при по-лека форма на СН. При пациенти, толериращи добре тежките клапни инсуфициенции и без други причини за хирургично лечение се препоръчва медикаментозно лечение и антибиотици под стриктно клинично и ехокардиографско мониториране. Хирургията може да се обсъжда след излекуване на ИЕ, в зависимост от толерирането на клапните лезии и според препоръките на ESC Указанията за лечение на клапни сърдечни заболявания<sup>176</sup>.

**В заключение, СН е най-честото и тежко усложнение на ИЕ. При липса на други придружаващи заболявания, наличието на СН е показание за ранна хирургия при пациенти с ИЕ и засягане на нативни клапи.**

## Неконтролирана инфекция

Неконтролираната инфекция е втората най-честа индикация за операция<sup>79</sup> и обхваща персистираща инфекция (> 7-10 дена), инфекция, резултат от резистентни микроорганизми и локална неконтролирана инфекция.

### 1. Персистираща инфекция

Персистиращият фебрилитет е чест клиничен проблем, наблюдаван при терапията на ИЕ. Обикновено повишената температура се нормализира в рамките на 5-10 дена при специфична антибиотична терапия. Персистиращият фебрилитет се свързва с различни причини, включващи неадекватна антибиотична терапия, резистентни микроорганизми, инфектиран периферен венозен път, локална неконтролирана инфекция, емболични усложнения или екстракардиални инфекциозни огнища, както и странични реакции от антибиотичите<sup>3</sup>. Лечението на персистиращия фебрилитет включва смяна на интравенозните пътища, повтаряне на лабораторните изследвания, хемокултури и ехокардиография, търсене на интракардиални или екстракардиални огнища на инфекция.

## 2. Перивалвуларно разширение на инфекциозния ендокардит

Перивалвуларното разширение е най-честия случай на неконтролирана инфекция и се асоциира с лоша прогноза и висока честота на необходимостта от хирургично лечение. Перивалвуларните усложнения включват формирането на абсцес, псевдоаневризми и фистули (таблица 9)<sup>177,179</sup>.

Перивалвуларният абсцес е по-чест при аортен ИЕ (10-40% при ИЕ на нативна клапа,<sup>3,179-181</sup> и много чест при ПКЕ (56%-100)<sup>3,7</sup>. При митрален ИЕ, перивалвуларните абсцеси често са локализиран постериорно или латерално<sup>182</sup>. При аортен ИЕ, перивалвуларните разширения ангажират най-често фиброзната тъкан между аортната и митрална клапа<sup>183</sup>. Серия от ехокардиографски проучвания показва, че формирането на абсцес е динамичен процес, започващ със задебеляване на аортния корен и стигащ до развитието на фистули.<sup>184</sup> В едно проучване най-важните рискови фактори за перивалвуларни усложнения са наличие на протезна клапа, аортна локализация и инфекция на CNS.<sup>181</sup>

Псевдоаневризмите и фистулите са тежки усложнение на ИЕ и често се асоциират с много тежки клапни и перивалвуларни увреди<sup>185-188</sup>. Честотата на формирането на фистули при ИЕ е около 1.6%, като *S.aureus* е най-честият причинител (46%)<sup>188</sup>. Независимо от високия процент на хирургично лечение в тази популация (87%), болничната смъртност остава висока (41%)<sup>186-188</sup>. Други усложнения, резултат главно от разпространение на инфекцията, са по-редки и включват междукламерен дефект, трета степен AV блок и остър коронарен синдром.<sup>177,178,189</sup>

Перивалвуларното разширение трябва да се подозира в случаи на необясним персистиращ фебрилитет или нововъзникнал AV блок. Поради това, трябва редовно да се провеждат електрокардиограми, особено при аортен ИЕ. ТЕЕ е средството на избор при диагноза и проследяване на перивалвуларни усложнения, тъй като чувствителността на ТЕЕ е < 50%<sup>179-183</sup> (виж секция F). Наистина, перивалвуларното разширение се среща често при системно провеждане на ТЕЕ. Въпреки използването на ТЕЕ, малките абсцеси могат да бъдат пропуснати, особено тези с митрална локализация при съпътстваща калцификация на пръстена<sup>74</sup>.

## 3. Индикации и оперативна интервенция при наличие на неконтролирана инфекция при инфекциозен ендокардит

В някои случаи на ИЕ, антибиотиците са достатъчни за ерадикация на инфекцията. Хирургичното лечение е показано, когато високата температура и положителните хемокултури персistirат за повече от седем-десет дни, независимо от подходящия антибиотичен режим, както и при изключване на екстракардиални абсцеси (спленални, вертебрални, церебрални или ренални) или други причини за фебрилитет.

### Наличие на локални неконтролирани инфекции

Тук спадат увеличаващи се размери на вегетациите, формирането на абсцес, фалшиви аневризми или възникване на други фистули<sup>186,190,192</sup>. Обикновено има персистиращ фебрилитет и се препоръчва хирургично лечение. Рядко, когато няма друга индикация за хирургично лечение и фебрилитета лесно се контролира с антибиотици, малките абсцеси или аневризмите могат да бъдат лекувани консервативно при стриктно клинично и ехокардиографско проследяване.

### Инфекция при микроорганизми рядко повлиявани от анти-микробна терапия

Хирургичното лечение е показано при гъбичен ендокардит<sup>154,155</sup>. Операцията е индицирана при ИЕ, резултат на мултирезистентни организми, например MRSA или *vancomycin*-резистентни ентерококи, както и при редките инфекции с Gram-негативни бактерии. При НКЕ *S.aureus* ендокардит, хирургичното лечение е показано при липса на задоволителен отговор към първоначалната антибиотична терапия<sup>134,192,193</sup>.

**В заключение, неконтролираната инфекция е най-често свързана с перивалвуларната екстензия или „труден за лечение“ микроорганизъм. При НКЕ ендокардит, наличието на неконтролирана локална инфекция е показание за ранно хирургично лечение, освен ако пациентът няма сериозни придружаващи заболявания.**

## Превенция на системния емболизъм

### 1. Емболични инциденти при инфекциозен ендокардит.

Емболичните инциденти са чести и животозастрашаващи усложнения на ИЕ, свързани с миграцията на сърдечните вегетации. Мозъкът и слезката са най-честите места при левостранен ИЕ, докато белодробната емболия е честа при нативен десностранен и инфекциозен ендокардит на пейсмейкърния електрод. Инсултът е сериозно усложнение, асоцииран с високи морбидитет и смъртност<sup>194</sup>. Обратно, емболичните инциденти могат да бъдат асимптомни при около 20% от пациентите с ИЕ, особено тези, засягащи спленалната и церебрална циркулация и могат да бъдат диагностицирани с неинвазивни образни изследвания<sup>195</sup>. В този случай са показани абдоминална и церебрална КТ. Контрастните вещества обаче трябва да се прилагат внимателно при бъбречна недостатъчност и нестабилна хемодинамика поради риска за влошаване на бъбречната функция в комбинация с антибиотичната нефротоксичност.

Общият ембологенен риск при ИЕ е висок – около 20%-50% от пациентите<sup>195-203</sup>. Независимо от това, рискът от нови събития (след започване на антибиотична терапия) е само 6-21%<sup>68,196,200</sup>. Публикувано напоследък проучване от ICE групата<sup>204</sup> показва, че честотата на инсулта при пациенти получаващи подходяща антибиотична терапия е 4.8/1000 пациенто-дена през първата седмица от лечението, спадваща до 1.7/1000 пациенто-дена през втората седмица и е по-ниска след този период.

### 2. Предикция на риск от емболия

Ехокардиографията играе основна роля в предсказването на емболичните инциденти<sup>68,200-205</sup> независимо от затрудненията при всеки индивидуален пациент. Различните фактори се асоциират с риск от емболия – размери и подвижност на вегетациите<sup>68,195,199-207</sup>, локализиране на вегетациите в митралната клапа<sup>199-203</sup>, намаляване или увеличаване на размера на вегетациите при антибиотично лечение<sup>200,207</sup> вида на микроорганизма (стафилококи – 200; *Streptococcus bovis* – 16,208; *Candida* spp.), предишни емболии<sup>200</sup>, мултивалвуларен ИЕ<sup>199</sup> и биологични маркери<sup>209</sup>. От изброените, размера и подвижността на вегетациите са най-честите независими предиктори за нов емболичен инцидент<sup>68</sup>. Пациенти с вегетации с дължина > 10 mm са с по-висок риск от емболия, като много големите размери (>15 mm) и подвижни вегетации са дори с по-висок риск, особено при стафилококов ИЕ засягащ митралната клапа.<sup>200</sup>

Трябва да се подчертае, че рискът за нова емболия е най-висок през първите няколко дена от антибиотичната терапия, след което рязко спада през следващите дни, особено след втората седмица<sup>196,200,204,210</sup> макар да се запазва при налични вегетации. Поради това, ползите от хирургичното лечение с цел превенция на емболията са най-големи през първата седмица от антибиотичното лечение, когато е пика от риска за емболия.

### 3. Индикации и оперативно лечение с цел превенция на емболията при инфекциозен ендокардит (таблица 19)

Избягването на емболичните инциденти е трудно, тъй като по-голямата част настъпват преди хоспитализация. Най-доброто средство за редуциране на тези инциденти е адекватната антибиотична терапия<sup>195</sup>. Добавянето на анти-тромбоцитна терапия не редуцира риска за емболия<sup>212,213</sup> показват данни от единственото досега проведено проучване по темата<sup>213</sup>.

Точната роля на ранната хирургия за превенция на емболичните инциденти остава противоречива. В проучването Euro Heart Survey, размерът на вегетациите е бил единствената причина за операция при 54% от пациентите с НКЕ и 25% при тези с ендокардит на пулмоналната клапа, но рядко е бил единствената индикация. Ролята на ранната оперативна интервенция в този случай никога не е била доказана. Поради това, решението за операция с цел превенция на емболия трябва да се разглежда в контекста на предишни емболични инциденти, други усложнения на ИЕ, размер и подвижност на вегетациите, възможност за консервативна хирургия и продължителността на антибиотичната терапия<sup>165</sup>. Общите ползи от операцията трябва да бъдат съпоставени с оперативния риск и отчетен клиничния статус и коморбидитета при всеки болен.

Основните индикации и времето за предприемане на оперативно лечение при пациенти с НКЕ са дадени на *таблица 19*. Хирургията е показана при пациенти с големи вегетации (>10 mm), последвани от един или повече клинични или асимптомни емболични инциденти, независимо от адекватната антибиотична терапия<sup>68</sup>. При липса на емболия, хирургичното лечение е показано при пациенти с големи вегетации (>10 mm) и други фактори за усложнен ход на заболяването (СН, персистираща инфекция, независимо от подходящото антибиотично лечение, абсцес), особено ако вегетацията е локализирана в митралната клапа. При тези ситуации, наличието на голяма вегетация е показание за ранна хирургична интервенция.

Оперативната интервенция може да се обсъжда при много големи (> 15 mm) изолирани вегетации на митралната или аортна клапа, независимо, че това решение е по-трудно и трябва се прецени строго индивидуално, в зависимост от възможността за консервативната хирургия<sup>68</sup>.

Хирургичното лечение с цел превенция на емболията трябва да се проведе много рано, в първите дни на антибиотичната терапия (спешна операция), тъй като риска за емболия е много висок по това време<sup>68,200</sup>.

**В заключение, емболичното усложнение е много често при ИЕ, рли около 20%-50% от случаите, които спадат до 6%-21% след започване на антибиотично лечение. Рискът от емболия е най-висок през първите две седмици от антибиотичната терапия и е конкретно свързан с размера и големината на вегетациите. Рискът се увеличава при наличие на големи (> 10 mm) вегетации и е**

**особено висок при много подвижни и по-големи (15 mm) вегетации. Решението за предприемане на оперативно лечение и превенцията на емболията е винаги трудно и свързано с конкретния пациент. Водещите фактори за вземането му включват размер и подвижност на вегетацията, преживяна емболия, типа на микроорганизма и продължителност на антибиотичната терапия.**

## Част 2. Принципи, методи и непосредствени резултати от хирургичното лечение

### Предоперативна и периоперативна подготовка

#### 1. Коронарна ангиография

Коронарната ангиография се препоръчва според указанията на ESC за лечение на клапни сърдечни заболявания<sup>176</sup> при мъже > 40 години, при жени в менопауза и при пациенти с поне един сърдечносъдов рисков фактор и анамнеза за исхемична болест на сърцето. Съществуват изключения при големи аортни вегетации, които могат да бъдат дислоцирани по време на катетеризация, или когато е необходима спешна хирургична интервенция. В тези случаи може да се използва високорезолюционна КТ с цел изключване на коронарна болест на сърцето<sup>176</sup>.

#### 2. Екстракардиална инфекция

Ако е доказано първично огнище на инфекция като основна причина за ИЕ, трябва да се осъществи ерадикация преди хирургичната интервенция, освен ако операцията на клапата не е спешна.

#### 3. Интраоперативна ехокардиография

Интраоперативната ТЕЕ се използва най-често за определяне на точното място и разпространеността на инфекцията, за подпомагане на хирургичното лечение, оценка на резултата от него и проследяване в ранния постоперативен период<sup>214</sup>.

### Хирургични подходи и техники

Двете основни задачи на хирургичното лечение са премахване изцяло на инфектираните тъкани и реконструкция на сърдените структури, включващо и протезиране на засегнатата клапа. При засягане на клапните платна, могат да бъдат използвани различни оперативни техники за реконструкция или протезирането им. Независимо от това, особено когато ИЕ засяга митралната или трикуспидална клапи, се препоръчва клапна реконструкция<sup>215,216</sup>. Перфорацията на едно платно може да бъде реконструирано с използване на автоложен графт след обработка с глутаралдехид или говежди перикарден пач.

При по-сложните случаи с неконтролирана инфекция, тоталната ексцизия на засегнатите от инфекцията и девитализирани тъкани се последва от клапно протезиране и реконструкция на останалите дефекти с цел осигуряване добра фиксация на протезата. Механичните и биопротези имат сходна оперативна смъртност<sup>217</sup>. Поради това, настоящите указания не препоръчват конкретна оперативна техника, а

специфичен подход според индивидуалните характеристики на пациента и клиничната ситуация.

Използването на чужд материал трябва да бъде сведено до минимум. Малките абсцеси могат да бъдат директно затворени, но големите кухини трябва да се оставят да се дренират в перикарда или кръвообръщението.

При ИЕ на митралната клапа, успеваемостта на клапната реконструкция на екипите с опит може да достигне 80%, независимо от факта, че такива отлични резултати може да липсват при екипите с по-малък опит<sup>218</sup>. Резидуалната митрална регургитация трябва да се оцени интраоперативно. Митралните надклапна, клапна и подклапни тъканни дефекти се реконструират с помощта на автоложни или говежди тъкани, след което при необходимост протезната клапа се пришива към реконструирания/ закрепен пръстен. Изборът на оперативна техника се определя от вертикалното разширение на лезионния/тъканен дефект<sup>219-221</sup>.

Митрални хомографти или пулмонални автографти (процедура на Ross) също се използват<sup>222,223</sup>, но тяхното приложение е ограничено от недостатъчната наличност и сложността на оперативната техника.

При ИЕ на аортната клапа, средство на избор е заместването и с механична или биологична протеза. Предпочита се използването на стерилизирани или замразени хомографти за редуциране на риска от персистиращи или рецидивирани инфекции<sup>224,225</sup>. Независимо от това, механичните протези и ксенографтите са със сходна ефективност при подобрена издръжливост<sup>226-228</sup>. Хомографтовете или ксенографтовете може да се предпочитат при ПКЕ или при случаи когато има значително нарушение на целостта на аортния корен или увреждане на структурите между аортна клапа и лява камера<sup>224,225,227,229</sup>. При достатъчно опит, процедурата на Ross може да се използва при деца или подрастващи за улесняване на растежа и при млади хора за по-добра издръжливост на реконструирания тъкани<sup>230,231</sup>. За бивалвуларен ИЕ могат да се използват моноблок от аорто-митрален

хомографт<sup>232</sup>. Сърдечната трансплантация е показана при липса на ефективност от неколкостепенни оперативни интервенции с цел ерадикаране на персистиращ или рецидивирал ендокардит на пулмоналната клапа<sup>233</sup>.

## Оперативна смъртност, заболяемост и постоперативни усложнения

Постоперативната смъртност и заболяемост варира според вида на инфекциозния причинител, степента на деструкция на сърдечните структури, степента на левокамерна дисфункция и хемодинамичния статус на пациента непосредствено преди операцията. Понастоящем, оперативната смъртност при ИЕ варира от 5% до 15%<sup>234-239</sup>. Когато трябва да се извърши през първата седмица от антибиотичното лечение, в публикувано напоследък проучване е доказано, че вътреболничната смъртност е 15% с риск от рецидив и неинфекциозен постоперативен ендокардит съответно 12% и 7%<sup>239</sup>. При по-малко сложни случаи, когато заболяването е ограничено до клапните структури, така че да позволява пълна ексцизия на инфектираните тъкани, смъртността би следвало да е като при рутинна клапна операция. Причината за летален изход е често мултифакторна, но основните причини са мултиорганна недостатъчност, СН, трудно поддаващ се на лечение сепсис, коагулопатии и инсулт<sup>237</sup>.

Непосредствените постоперативни усложнения са сравнително чести. Сред най-срещаните са тежка коагулопатия, налагаща лечение с фактори на съсирването, повторна торакотомия поради кървене или тампонада, остра бъбречна недостатъчност, инсулт, нискодебитна сърдечна недостатъчност, пневмония и AV блок след радикална резекция на абсцес на аортния корен, налагащ имплантиране на пейсмейкър<sup>235,237</sup>. Предоперативно ЕКГ с ЛББ показва необходимостта от постоперативен постоянен кардиостимулатор<sup>104</sup>.

**Таблица 20: Препоръчано поведение при ИЕ с неврологични усложнения.**

Препоръки – неврологични усложнения	Клас <sup>a</sup>	Ниво на доказателственост <sup>b</sup>
След асимптомен исхемичен инцидент или транзиторна исхемична атака, се препоръчва оперативно лечение без забавяне, ако има индикации	I	B
След интракраниална хеморагия, хирургичната интервенция трябва да бъде отложена поне за един месец	I	C
Неврохирургията или ендоваскуларна хирургия е показана при много големи, нарастващи или руптурирани интракраниални аневризми	I	C
След преживян инсулт, оперативната интервенция, показана за сърдечна недостатъчност, неовладяна инфекция, абсцес или персистиращ висок ембологенен риск не бива да бъде забавяна. Хирургичното лечение трябва да се има в предвид докато липсва кома и церебралната хеморагия е изключена след КТ на главен мозък	IIa	B
Интракраниалната хеморагия трябва да се търси при всеки болен с ИЕ и неврологична симптоматика – КТ или МРИ трябва да се използват при suspectия на тази диагноза	IIa	B
Конвенционалната ангиография трябва да се има в предвид, когато неинвазивните техники са с негативна находка и suspectията за интракраниална аневризма остава	IIa	B

<sup>a</sup>Клас на препоръка. <sup>b</sup>Ниво на доказателственост. КТ – компютърна томография. МРИ – ядрено-магнитен резонанс.

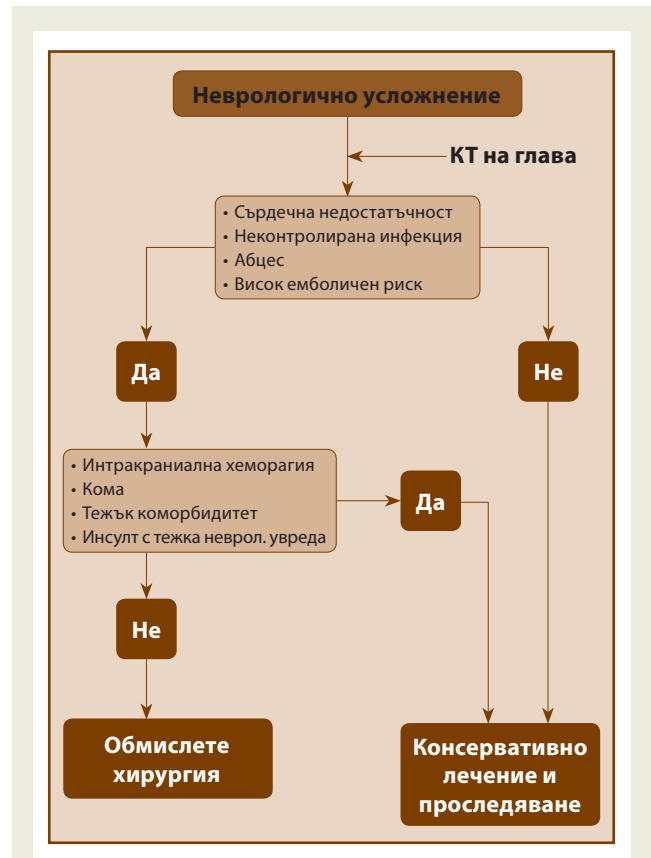
## Ж. Други усложнения на инфекциозния ендокардит

### Част 1. Неврологични усложнения, антиромботична терапия

#### Неврологични усложнения

Неврологичните усложнения се срещат при около 20-40% от всички пациенти с ИЕ и са основно резултат от емболия на вегетации<sup>194,240,241</sup>. Клиничният спектър на тези усложнения е различен, включващ исхемичен или хеморагичен инсулт, транзиторна исхемична атака, асимптомна церебрална емболия, симптомна или асимптомна инфекциозна аневризма, мозъчен абсцес, менингит, токсична енцефалопатия и синкоп. *Staphylococcus aureus* се свързва с висока честота на неврологичните усложнения<sup>194,240</sup>. Те се асоциират с ексесивна смъртност, особено при случаите на инсулт. Своевременната диагноза и подходяща терапия са от основно значение за превенция на първите или рецидивиращи неврологични усложнения. В лечението на тези пациенти трябва да бъдат включени невролог или неврохирург.

След неврологичното събитие, по-голямата част от пациентите имат най-малко една индикация за сърдечна операция<sup>194</sup>. Рискът от постоперативно влошаване на неврологичния статус е нисък след асимптомна церебрална емболия или транзиторна исхемична атака<sup>194</sup> и хирургичното лечение не бива да се отлага в тези случаи, ако няма контраиндикации. След исхемичен инсулт не се препоръчва хирургична интервенция, освен ако неврологичната прогноза е лоша



**Фигура 3:** Терапевтична стратегия при пациенти с инфекциозен ендокардит и неврологично усложнение

**Таблица 21:** Антиромботична терапия при инфекциозен ендокардит

Препоръки: антиромботична терапия	Клас <sup>a</sup>	Ниво на доказателственост <sup>b</sup>
Прекъсване на антиромботичната терапия се препоръчва само при наличие на голямо кървене	I	B
При исхемичен инсулт без церебрална хеморагия е показана смяната на пероралните антикоагуланти с нефракциониран хепарин за две седмици с мониториране на aPTT или активираното кефалиново време на съсирване	I	C
При интракраниална хеморагия се препоръчва спиране на антикоагулацията	I	C
При пациенти с интракраниална хеморагия и механична клапа, нефракциониран хепарин трябва се прилага възможно най-рано (със стриктно мониториране на aPTT или активираното кефалиново време на съсирване) последвано от мултидисциплинарно обсъждане	I la	C
При липса на инсулт, заместването на пероралната антикоагулантна терапия с нефракциониран хепарин може да се има в предвид при случаи на <i>S.aureus</i> ИЕ с мониториране на aPTT или активираното кефалиново време на съсирване	I Ib	C

<sup>a</sup>Клас на препоръка.

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

(фигура 3). Данните относно оптималното време на сърдечна операция след инсулт са противоречиви, тъй като липсват контролирани проучвания<sup>194,242-246</sup>. Ако церебралната хеморагия е изключена след КТ на главен мозък и неврологичната увреда не е тежка (напр. кома), хирургичната интервенция, показана за СН, неконтролирана инфекция, абсцес или персистиращ висок ембологенен риск не може да бъде отлагана и трябва да се осъществи при относително нисък риск и възможност за пълно неврологично възстановяване<sup>246,247</sup>.

Обратно, в случаите на интракраниална хеморагия, неврологичната прогноза е лоша и операцията трябва да бъде отложена поне с един месец. Ако се налага спешна сърдечна операция, е необходимо тясно сътрудничество с неврохирургичен екип.

**В заключение, неврологичните усложнения настъпват при 20-40% от всички пациенти с ИЕ и са резултат главно на емболия. Инсултът се асоциира с повишаване на смъртността. Своевременната диагноза и започването на подходящо антибиотично лечение е от основно значение за превенция на първо или рецидивиращо неврологично усложнение. След първия неврологичен инцидент, повечето пациенти все още имат индикация за хирургия, като оперативното лечение като цяло не е контраиндицирано.**

## Антитромботична терапия

Няма индикации за започване на антитромботична терапия (тромболитични медикаменти, антикоагуланти или анти-тромбоцитни медикаменти) по време на активната фаза на ИЕ. При пациенти на орална антикоагулантна терапия има риск от интракраниална хеморагия, който изглежда е най-висок при *S. aureus* протезен инфекциозен ендокардит и предишен неврологичен инцидент<sup>248</sup>. Препоръките за антикоагулантна терапия са базирани на нивото на доказателственост (таблица 21).

Независимо, че първоначални експериментални проучвания показаха благоприятното влияние на терапията с аспирин по отношение на риска от емболичен инцидент на *S. aureus* протезен ИЕ<sup>249-251</sup> в клиничната практика не съществуват убедителни данни за добър ефект на медикамента поради противоречиви данни<sup>212,213,252</sup>. Освен това, някои проучвания показаха незначително нарастване на епизодите на голямо кървене<sup>213,252</sup>.

## Част 2. Други усложнения (инфекциозни аневризми, остра бъбречна недостатъчност, ревматологични усложнения, спленални абсцеси, миокардит, перикардит)

### Инфекциозни аневризми

Инфекциозните (микотични) аневризми (ИА) са резултат от септична артериална емболия на интралуменното пространство или *vasa vasorum*, резултат от разпространението на инфекцията през интимата на съдовете<sup>253,254</sup>.

Най-честата локализация при ИА е интракраниалната, макар че посочваната честота 2% – 4% вероятно е по-голяма, тъй като по-голямата част от ИА са асимптомни<sup>255</sup>. Клиничната картина е разнообразна<sup>256</sup> – фокален неврологичен дефицит, главоболие, объркване, синкопи, като трябва да се използва образен метод на изследване с цел диагностициране на интракраниални ИА при всеки случай на ИЕ с неврологична симптоматика. КТ и магнитно резонансната ангиография са с висока сензитивност и специфичност при диагностицирането на ИА<sup>257,258</sup>. Независимо от това, конвенционалната ангиография остава златния стандарт и трябва да се проведе, ако неинвазивните техники не са обективизирали патология и суспекцията за ИА остава. Няма рандомизирани проучвания, които определят терапевтичното поведение, поради което то е различно при всеки пациент. Руптурираните ИА са с много лоша прогноза, но досега не са идентифицирани предиктори за това усложнение. Тъй като много ИА могат да претърпят обратно развитие по време на антибиотичното лечение<sup>258</sup> се препоръчват контролни изследвания. Неврохирургията и ендоваскуларната хирургия е показана при големи, нарастващи или руптурирали ИА<sup>255-260</sup>. Изборът между двата метода на лечение зависи от размера на хематома и опита на опериращия екип.

### Остра бъбречна недостатъчност

Острата бъбречна недостатъчност е често усложнение на ИЕ, което настъпва при около 30% от болните и е с лоша прогноза<sup>261</sup>. Причините са често мултифакторни<sup>262</sup>:

- Имунно-комплексен или васкулитен гломерулонефрит.
- Бъбречен инфаркт.
- Хемодинамично нарушение в случаите на СН или тежък сепсис, или след сърдечна операция.
- Антибиотична токсичност (остър интерстициален нефрит), предимно свързан с аминокликозиди, ванкомицин (синергична токсичност с аминокликозидите) и при високи дози пеницилин.
- Нефротоксичност на контрастните вещества, използвани при диагностичните методи.

При някои пациенти може да се наложи хемодиализа<sup>263</sup>, но острата бъбречна недостатъчност често е обратима. За превенция на тези усложнения, антибиотичната терапия трябва да се съобрази с креатининовия клирънс с внимателно мониториране на серумните нива на аминокликозидите и ванкомицин. При пациенти с анамнеза за бъбречна недостатъчност или хемодинамични нарушения трябва да се избягва образното изследване с нефротоксични контрастни вещества.

### Ревматични усложнения

Скелетномускулната симптоматика (артралгия, миалгия, болка в гърба) са чести при ИЕ, като ревматологичните усложнения могат да бъдат първата изява на заболяването. Периферен артрит настъпва при около 14% и спондилодисцит при 3% – 15% от случаите<sup>261-266</sup>. В едно проучване, ИЕ е бил диагностициран при 30.8% от пациентите с пиогенен спондилодисцит и е бил по-чест при случаи на стрептококова инфекция и придружаваща сърдечна патология<sup>265</sup>. При пациенти с ИЕ и болки в гърба трябва да се назначи КТ или МРИ. Ехокардиографията е показана при пациенти с дефи-

нитивна диагноза на пиогенен спондилит и подлежаща сърдечна патология, предразполагаща към ендокардит. При доказан спондилит е необходима продължителна антибиотична терапия.

## Спленални абсцеси

Въпреки високата честота на спленалните емболии, спленалните абсцеси са редки. Диагнозата се подозира при рекурентен фебрилитет и бактериемия и тези пациенти са показани за КТ, МРИ или абдоминална ехография. Терапията включва подходящо антибиотично лечение. Спленектомията е показана при спленална руптура или големи абсцеси, които не реагират на антибиотично лечение, като тя трябва да се проведе преди клапната хирургия, освен ако последната не е спешна. Перкутанният дренаж е алтернатива при високорискови за операция болни<sup>268,269</sup>.

## Миокардит, перикардит

Сърдечната недостатъчност може да се дължи на често асоциирания с формиране на абсцес миокардит. Чрез компресия или емболия на коронарен съд може да бъде предизвикан миокарден инфаркт. Камерните аритмии също потвърждават ангажирането на миокарда и са с лоша прогноза<sup>3</sup>. Миокардното ангажиране най-добре може да бъде оценено чрез трансторакална ехокардиография<sup>3</sup>.

Перикардитът се асоциира обикновено с абсцес, миокардит или бактериемия като резултат от инфекция със *S. aureus*. Гнойният перикардит е рядък и може да изисква хирургичен дренаж. Рядко руптуриралите псевдоаневризми или фистули може да комуницират с перикарда, с много лоши и често фатални последици.

## К. Резултати след дехоспитализация и дългосрочна прогноза

Късните усложнения след първоначалната инфекция определят лошата прогноза при ИЕ. След болничното лечение основните усложнения включват рецидив на инфекцията, СН, необходимост от клапна хирургия и смърт.<sup>272,273</sup>

## Рецидиви: повторна изява и реинфекция

Рискът от рецидив след преживян ИЕ варира от 2.7% до 22.5%<sup>57,105,235-237,273-275</sup>. В публикувано напоследък проучване със среден период на проследяване от пет години, честотата на рецидив на при non-IVDA е била 1.3% за пациенто-година<sup>272</sup>.

Макар и недиференцирани системно, съществуват два вида рецидиви на ИЕ: релапс и реинфекция. „Релапсът“ се отнася до повторни епизоди (изяви) на ИЕ, причинени от същия причинител при предходната изява<sup>56</sup>. Обратно, терминът „реинфекция“ се използва за описание на инфекция с различен микроорганизъм<sup>56</sup>. Когато се докаже същия причинител при рецидива, обикновено има съмнения дали това е повторна изява или реинфекция със същия причинител. В тези случаи се използват молекулярни техники за обективизиране на щамовете<sup>3,56</sup>. Когато тези методи не могат да се използват и не е уточнен вида на микроорганизма, началото на изявата на повторната инфекция може да определи дали се касае за „релапс“ или реинфекция. Макар и да има изключения, периодът между първата инфекция и повторната изява обикновено е по-къс, отколкото при ИЕ и последваща реинфекция. В широк смисъл, епизод на ИЕ със същия причинител в рамките на шест месеца означава повторна изява, докато по-дългия период предполага обикновено реинфекция. За тази цел, съхранението на причинителите на ендокардита трябва да бъде минимум за една година.<sup>3,56</sup>

Факторите, асоциирани с повишена честота на рецидив са изброени в *таблица 22*. Повторните изяви най-често се дължат на недостатъчна продължителност на лечението, субоптимален избор на първоначалния антибиотик и периситраци инфекциозни огнища (напр. парапротезен абсцес). Когато продължителността на терапията е била недостатъчна или изборът на антибиотик неправилен, повторната изява трябва да се лекува допълнително за 4-6 седмици, в зависимост от вида на причинителя и чувствителността към антибиотици (имайки предвид, че междувременно може да се развие резистентност).

Пациенти с предишен ИЕ са с риск от реинфекция<sup>274</sup> и профилактичните мерки трябва да са много строги.

Пациенти с преживян ИЕ са с риск от рецидив и профилактичните мерки трябва да бъдат много стриктни. Реинфекцията е по-честа при IVDA (особено в годината на първоначалния епизод<sup>236,276</sup>, при ПКЕ<sup>57,235,275,277</sup>, при пациенти на хронична диализа и тези с множество рискови фактори за ИЕ<sup>3</sup>. Пациентите

**Таблица 22: Фактори, асоциирани с повишен риск за рецидив.**

- Неадекватна антибиотична терапия
- Резистентни микроорганизми, напр. *Brucella spp.*, *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Bartonella spp.*, *Coxiella burnetii*, гъби
- Полимикробна инфекция при зависимост към интравенозни медикаменти
- Емпирична терапия при ИЕ с негативни хемокултури
- Периауларно разширение на инфекцията
- Ендокардит на протезната клапа
- Персистиращи метастатични фокуси на инфекция (абсцес)
- Резистентност към конвенционалните антибиотични режими
- Положителни хемокултури при клапно ангажиране
- Персистиращ фебрилитет на седми постоперативен ден

с реинфекция са с по-висок риск от летален изход и клапно протезиране<sup>275</sup>. Типът на имплантираната клапа не влияе риска от повторен ИЕ<sup>57,237</sup>. Аортното клапно протезиране и протезирането с кондуит на аортния корен е свързано с еднакви резултати с хомографт протезиране<sup>225,278</sup>.

## Сърдечна недостатъчност и необходимост от клапна хирургия

Прогресирането на СН може да настъпи като резултат от клапна деструкция, дори когато инфекцията е излекувана. След приключване на лечението указанията за хирургия следват конвенционалните препоръки<sup>176</sup>. Като последица от нарастващите операции по време на активната фаза на инфекцията, необходимостта за късна клапна хирургия е малка, варираща от 3% до 7% според напоследък публикувани проучвания.<sup>272,273</sup>

## Дългосрочна смъртност

Дългосрочната преживяемост е 60 – 90% за 10 години<sup>101,105,235,236,273,274</sup>. Информацията, касаеща дългосрочното проследяване е оскъдна. Докладвано е за 15-20 годишна преживяемост при около 50% от случаите<sup>235,276,273</sup>. След болничният престой, факторите, определящи дългосрочната преживяемост са възраст, придружаващи заболявания и СН, особено ако не е проведено оперативно лечение, което предполага, че дългосрочната смъртност е асоциирана повече с подлежащите заболявания, отколкото със самия ИЕ<sup>272,273</sup>. В публикувани напоследък проучвания, ИЕ е причина за само 6.5% от леталитета на пациентите, които са починали<sup>272</sup>.

## Проследяване

Пациентите трябва да бъдат запознати със симптомите и безлезиите на ИЕ при дехоспитализация. Те трябва да са наясно, че при ИЕ може да настъпи рецидив и че всеки пристъп на висока температура, втрисане или други симптоми налага незабавна оценка, включително и вземането на хемокултури преди започване на емпирична терапия с антибиотици.

При високорисковите пациенти трябва да се вземат превантивни мерки (секция E).

С цел мониториране развитието на вторична СН, след приключване на антибиотичната терапия е необходима клинична оценка и ТТЕ, които периодично трябва да се повтарят, особено през първата година на проследяване. Няма препоръки за оптимални срокове на проследяване на тези пациенти, но работната група препоръчва клинична оценка, кръвни изследвания (левкоцити, С-реактивен протеин) и ТТЕ на 1,3,6,12 месец през първата година от приключване на лечението.

**В заключение, повторната изява и реинфекцията са редки след ИЕ, но може да бъдат причинени от неадекватна антибиотична терапия, резистентни микроорганизми, персистиращ фокус на инфекция или интравенозно приложение на наркотици. След дехоспитализация, пациентите с ИЕ може да бъдат информирани за риска от рецидиви и обучени как да разпознават и предотвратят нов епизод на ИЕ.**

## L. Специфични ситуации

### Част 1. Ендокардит на клапна протеза

Ендокардитът със засягане на клапна протеза (ПКЕ) е тежка форма на ИЕ и се среща рядко при 1 – 6% от пациентите с клапно протезиране<sup>279</sup> – честота около 0.3 – 1.2% за пациенто година<sup>1,3,106,188,253,280-284</sup>. Представява около 10 – 30% от всички случаи на ИЕ и засяга еднакво механичната и биопротези. ПКЕ се среща при около 16% от всички случаи на ИЕ, сочат данни от French Survey<sup>79</sup>. Честотата според Euro Heart Survey е 26% и около 20% от 2670 участника с доказан ИЕ в ICE проспективна кохорта<sup>106</sup>. ПКЕ се характеризира със затруднения при диагнозата и определяне на терапевтичната стратегия, както и лоша прогноза.

### Определение и патофизиология

Ранният ПКЕ се определя като настъпващ до година след хирургичната интервенция, а късната форма – след този период, тъй като има значими различия в микробиологичния профил на болестта преди и след този период<sup>3,284</sup>. Независимо от това, разделянето е изкуствено. По-важно е не времето на изява от хирургичната процедура, а дали ИЕ е настъпил периперативно и какъв микроорганизъм е причинителя. От публикуван напоследък международен регистър става ясно, че 375 от случаите на ПКЕ се асоциират с нозокомиални инфекции или не-нозокомиални инфекции, свързани с пациенти, контактуващи с работещи в здравеопазването<sup>106</sup>.

Патогенезата на ПКЕ се различава в зависимост от типа на контаминация и типа на протезната клапа. При случаите на периперативна контаминация, инфекцията ангажира връзката между защития и клапния пръстен, водейки до перивалвуларен абсцес, псевдоаневризми и фистули<sup>1,281,282</sup>. При късен ПКЕ, освен посочения има и други механизми. Например при късен ПКЕ, инфекцията често е локализирана в протезните платна, водейки до вегетации, руптура на платната и перфорация.

Последствието от ПКЕ обикновено е нова протезна регургитация. По-рядко, големи вегетации могат да предизвикат обструкция на протезната клапа, която може да се диагностицира рентгенографски и/или чрез ТТЕ.

### Диагноза

Диагнозата на ПКЕ е по-трудна от тази на нативната клапа. Клиничната симптоматика често е атипична, особено в ранния постоперативен период, при който температурата и възпалителните промени са чести при липса на ИЕ. Както при нативен ИЕ, така и при ПКЕ диагнозата се базира основно на резултатите от ехокардиографията и хемокултурите. Независимо от това, при ПКЕ и двете могат да са негативни<sup>285</sup>. Макар, че ТТЕ е важен метод при ПКЕ, диагностичната му стойност е по-малка, отколкото при ИЕ на нативна клапа. Често при ПКЕ има негативна находка от ехокардиографията, което не изключва диагнозата<sup>2</sup>. По същия начин хемокултурите по-често са негативни при ПКЕ, в сравнение с ИЕ на нативната клапа.

При ПКЕ стафилококовите и гъбични инфекции са по-чести, а стрептококовите са по-чести при ИЕ на нативна



клапа. Стафилококи, гъби и грам-негативните микроорганизми са основният причинител на ранните форми на ПКЕ, докато микробиологичният причинител при късния ПКЕ е сходен с този на НКЕ, като стафилококи, орални стрептококи, *Streptococcus bovis* и ентерококите са по-честите микроорганизми, вероятно дължащи се на инфекция придобита в обществото.

Критериите на Duke подпомагат диагнозата на ИЕ на нативна клапа, със сензитивност около 70 – 80%<sup>92,285</sup> но са по-малко приложими при ПКЕ, поради по-малката си чувствителност при тази група<sup>286,287</sup>.

## Прогноза и лечение

При ПКЕ се докладва много висока смъртност от порядъка на 20% – 40%<sup>279,280</sup>. Както при ендокардит на нативната клапа, прогнозната оценка е от съществено значение за ПКЕ, тъй като позволява идентифицирането на високорисковите пациенти, при които може да има необходимост от

агресивна терапия. С лоша прогноза при ПКЕ<sup>134,263,288-290</sup> се асоциират възрастта, стафилококова инфекция, СН, инсулт и интракардиален абсцес. От тях най-важни са ПКЕ и стафилококовата инфекция, като тези пациенти имат нужда от по-сериозно лечение. Антибиотичната терапия на ПКЕ е същата както при ИЕ на нативна клапа. Изключение прави *S. aureus*, който изисква по-продължителен антибиотичен режим (особено аминогликозиди) и често използване на rifampin (виж секция H).

Хирургията при ПКЕ следва принципите при ИЕ на нативна клапа. По определение по-голямата част от пациентите за хирургия са с неконтролиран ПКЕ и се лекуват адекватно. Радикалният дебридман в тези случаи означава премахване на всички чужди структури, включително и протезния материал, както и калций от предишни хирургични интервенции. При ПКЕ засягащ аортната клапа се използват хомографти, ксенографти без стентове и автографти, като при протезиране на аортния корен след нарушена цялост на аортните синуси са показани хомографтове и ксенографтове. Като алтернатива, може да се използва Dacron кондуит.<sup>278</sup>

**Таблица 23: Индикации и време на хирургия при инфекциозен ендокардит на протезна клапа**

Индикация за хирургия при ПКЕ	Време*	Клас <sup>a</sup>	Ниво на доказателственост <sup>b</sup>
<b>A – СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ</b>			
ПКЕ с тежка протезна дисфункция (дехисценция или обструкция) водеща до рефрактерен белодробен едем или кардиогенен шок ПКЕ с фистула в сърдечна кухина или перикард, водеща до рефрактерен белодробен едем или кардиогенен шок	Спешно	I	B
ПКЕ с тежка протезна дисфункция и персистираща сърдечна недостатъчност	Неотложно	I	B
Тежка протезна дехисценция без СН	Индивидуален подход	I	B
<b>B – НЕКОНТРОЛИРАНА ИНФЕКЦИЯ</b>			
Локално неконтролирана инфекция (абсцес, фалшива аневризма, фистула, нарастваща вегетация)	Спешно	I	B
ПКЕ причинена от гъби или мултирезистентни микроорганизми	Спешно/ индивидуален подход	I	B
ПКЕ с персистиращ фебрилитет и положителни хемокултури > 7-10 дена	спешно	I	B
ПКЕ причинена от стафилококи и грамнегативни бактерии (повечето причинители на ранен ПКЕ)	Спешно	IIa	B
<b>C – ПРЕВЕНЦИЯ НА ЕМБОЛИЯТА</b>			
ПКЕ с рецидивираща емболия, независимо от подходящото антибиотично лечение	Спешно	I	B
ПКЕ с големи вегетации (>10мм) и други предиктори за усложнено протичане (сърдечна недостатъчност, персистираща инфекция, абсцес)	Спешно	I	C
ПКЕ с изолирани големи вегетации (>15мм)	Спешно	IIb	C

<sup>a</sup>Клас на препоръка. <sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

\*Спешно хирургично лечение – хирургично лечени в рамките на 24 часа; неотложно хирургично лечение – в рамките на няколко дена; елективна хирургия – след най-малко една или две седмици на антибиотично лечение.

Макар, че хирургичното лечение често е необходимо при ПКЕ, най-добрата терапевтична възможност е все още дискутабилна<sup>13,283,291-295</sup>. Независимо, че като цяло оперативното лечение е най-добрата опция при тежка протезна дисфункция или СН, то се провежда само при 50% от пациентите с ПКЕ по данни от Euro Heart Survey<sup>79</sup>, в еднакво съотношение с ИЕ на нативната клапа. Подобни са и данните от други проучвания<sup>106,283</sup>. Макар, че липсват доказателствено-базирани данни, хирургичното лечение се препоръчва при високорискови субгрупи, идентифицирани според прогнозната оценка, напр. ПКЕ усложнени със СН, тежка протезна дисфункция, абсцес или персистиращ фебрилитет. По същия начин, ранното хирургично лечение е необходимо при ранен стафилококов ПКЕ<sup>134,290</sup> или ПКЕ, причинен от гъби или други високрезистентни микроорганизми. Хирургичното лечение трябва да се има предвид при всички случаи на ранен ПКЕ, тъй като повечето са причинени от стафилококи или други микроорганизми с висока резистентност<sup>283,291</sup>. Обратно, пациентите с неусложнен нестафилококов или негъбичен късен ПКЕ може да бъдат лекувани консервативно<sup>288,294,295</sup>. Пациенти, лекувани първоначално консервативно, подлежат на стриктно проследяване, поради риск от късни усложнения. *Таблица 23* обобщава основните индикации и срока за хирургичната интервенция при ПКЕ.

**В заключение, ПКЕ представлява 20% от всички случаи на ИЕ с нарастваща честота. Диагнозата се поставя по-трудно, в сравнение с ИЕ на нативна клапа. Усложненият ПКЕ, стафилококовият ПКЕ и ранният ПКЕ имат лоша прогноза и изискват агресивна терапия. Пациенти с неусложнен, нестафилококов късен ПКЕ могат да се лекуват консервативно със стриктно мониториране.**

## Част 2. Инфекциозен ендокардит на пейсмейкърни устройства и имплантируеми дефибрилатори

Инфекцията на кардиалните устройства (cardiac devices – CD), включващи перманентни пейсмейкъри (PPM) и имплантируеми кардиовертер дефибрилатори (ICD) е тежко заболяване с висока смъртност<sup>296</sup>. Нарастващата честота на пациентите с имплантирани CD обяснява и по-често срещания при тях ИЕ. Честотата на PPM инфекцията варира според различни проучвания<sup>297</sup>. Според публикувано напоследък проучване, инфекцията при кардиалните устройства е 1.9 на 1000 устройство-години и по-голяма вероятност за ИЕ на ICD, в сравнение с PPM<sup>297</sup>. Като цяло честотата варира с тази на ИЕ на нативната клапа в общата популация и тази на ПКЕ<sup>297,299</sup>. Диагнозата и терапевтичната стратегия при тези пациенти е трудна.

### Дефиниция и патофизиология на инфекцията при кардиални устройства

Трябва да се прави разлика между локална инфекция на устройството (local device infection – LDI) и устройство-свързан ИЕ (cardiac device related IE – CDRIE). LDI е инфекция, ограничена в джоба на сърдечното устройство и за нея

трябва да се мисли при локални белези на възпаление на мястото на имплантиране на батерията, включващи еритема, затопляне, флукутация, дехисценция на раната, ерозия, напрегнатост или гноен секрет<sup>300</sup>. CDRIE се дефинира като инфекция, обхващаща електродите, сърдечните клапни платна и/или ендокардната повърхност. Независимо от това, отдиференцирането на LDI и CDRIE често е трудно. В едно проучване<sup>301</sup> микробиологичните изследвания при интраваскуларните електроди са били положителни при 72% от 50 болни с инфекция, изключително ограничена в мястото на имплантация. Въпреки това, при тях не може да се изключи контаминация на върха на електрода. Предполага се, че положителните микробиологични изследвания могат да се използват като белег на CDRIE само при липса на инфекция на джоба или когато електродите са екстрахираны с помощта на инцизия извън мястото на джоба или при хирургична екстракция<sup>302</sup>.

Основният механизъм за възникване е контаминация от локална бактериологична флора по време на имплантация на устройството<sup>303</sup>. След това инфекцията се разпространява по електрода до ендокарда и върха на електрода<sup>297</sup>. Последствията от това са формиране на вегетации, които могат да бъдат разположени навсякъде от vena subclavia до горна куха вена<sup>3</sup>, на електрода, на трикуспидалната клапа, но също и върху муралната повърхност на ендокарда на дясно предсърдие и дясна камера. Септичната белодробна емболия е много често усложнение на CDRIE. Други възможни механизми са хематогенно възникване от друг фокус на инфекция.

Факторите, които се асоциират с инфекция на сърдечно устройство са повишена температура 24 часа преди имплантация, използване на временен пейсмейкър и ранна реимплантация. В тези случаи антибиотичната профилактика има протективен ефект.

### Диагноза

CDRIE е една от най-трудните за диагностициране форми на ИЕ. Клиничната изява е често подвеждаща, с преобладаване на респираторни или ревматологични симптоми<sup>305</sup>, както и данни за локална инфекция. CDRIE трябва да се подозира при наличие на температура с необяснен произход, особено при пациенти в напреднала възраст. Както и при другите форми на ИЕ, ехокардиографията и хемокултурите са водещи за поставяне на диагнозата. Ехокардиографията играе основна роля при диагнозата на вегетации на електрода и ангажиране на трикуспидалната клапа, оценка на трикуспидалната регургитация, оразмеряване на вегетациите и проследяване след екстракция на електрода. Независимо, че TEE има по-голяма сензитивност от TTE<sup>305-308</sup> и е по-рентабилна финансово, при ИЕ се препоръчват и двата вида изследване. Въпреки това, TTE и TEE могат да бъдат с фалшиво негативни резултати при CDRIE, като нормалната находка от ехокардиографското изследване не изключва диагнозата CDRIE. Напоследък бяха докладвани резултати и от интракардиална ехокардиография<sup>309</sup>. Хемокултурите са положителни при 77% от случаите с CDRIE<sup>302</sup>. Стафилококите са най-честите патогени, като *S. aureus* преобладава като причинител при острите форми на PPM инфекция<sup>305</sup>. Критериите на Duke са трудно приложими при тези пациенти поради ниската сензитивност. Могат да се използват модифицираните критерии на Duke<sup>302,305</sup> с включване на локални белези на инфекция и белодробна емболия като главни критерии<sup>305</sup>. КТ или бело-

дробна сцинтиграфия също могат да се използват за диагностициране на септична белодробна емболия.

## Лечение (таблица 24)

При по-голямата част от пациентите, CDRIE трябва да се лекува с продължителна антибиотична терапия и премахване на сърдечното устройство<sup>296,302,310</sup>. Антибиотичната терапия за инфекция на PPM трябва да е индивидуализирана и базирана на резултатите от хемокултури и микробиологична чувствителност. При по-голямата част от случаите лечението трябва да продължи 4 – 6 седмици. Съществуват данни за опити за лечение на тези инфекции само с медикаменти при негативна TEE<sup>311</sup>. Лечението само с антибиотици обаче се асоциира с висока смъртност и риск от рецидиви<sup>296,302</sup>. Поради тази причина, при всички случаи на доказан CDRIE или при подозиране на CDRIE, както и при окултна инфекция без доказани други източници освен сърдечното устройство, се препоръчва премахването му<sup>312</sup>.

Последното може да се осъществи и перкутанно без необходимост от хирургична интервенция. Въпреки това, екстракцията може да бъде по-трудна при устройство, им-

плантирано преди няколко години. Често при екстракцията, в резултат от дислоциране на вегетациите възниква белодробна емболия, особено при по-големи размери на вегетациите<sup>305,312</sup>. Въпреки това, тези епизоди са често асимптомни и перкутанната екстракция е препоръчваният метод за премахване, дори при случаи на големи вегетации<sup>296,302,313</sup>, тъй като общият риск е по-голям при хирургична екстракция<sup>305</sup>.

Някои автори препоръчват хирургия при пациенти с големи вегетации<sup>302,314</sup>, когато перкутанната екстракция е технически невъзможна или при наличие на тежък ИЕ на трикуспидалната клапа. При провеждането на хирургичната интервенция се препоръчва екстракорпоралното кръвообръщение с цел премахване на целия чужд материал. Ек்சцизията на всички инфектирани участъци на трикуспидалната клапа, дясно предсърдие, свободна стена на дясна камера и дистална зона на долна куха вена е от съществено значение. Въпреки това, хирургичното премахване се асоциира с висока смъртност при тези болни и често с множество придружаващи заболявания<sup>315</sup>.

Няма ясна дефиниция относно времето на операция и мястото на реимплантация, като това решение трябва да бъде взето при всеки пациент индивидуално. Поради риск

**Таблица 24: Инфекциозен ендокардит, асоцииран със сърдечно устройство (CRDIE): лечение и превенция**

Препоръки: ИЕ при пейсмейкъри и имплантируеми дефибрилатори	Клас <sup>a</sup>	Ниво на доказателственост <sup>b</sup>
<b>A – ПРИНЦИПИ НА ЛЕЧЕНИЕ</b>		
Продължителна антибиотична терапия и премахване на устройството се препоръчва при доказан CRDIE	I	B
Премахване на устройството трябва се има предвид, когато CRDIE се подозира при окултна инфекция без други ясни източници на инфекция	IIa	C
При пациенти с инфекциозен ендокардит на нативна или протезна клапа и вътресърдечно устройство без данни за асоциирана инфекция с устройството, трябва да се обсъди екстракция на устройството	IIb	C
<b>B – НАЧИН НА ПРЕМАХВАНЕ НА УСТРОЙСТВОТО</b>		
Перкутанната екстракция се препоръчва при повечето пациенти с CRDIE, дори и тези с големи (> 10 mm) вегетации	I	B
Хирургичната екстракция се препоръчва, ако перкутанната екстракция е непълна или невъзможна, както и при придружаващ деструктивен ИЕ на трикуспидалната клапа	IIa	C
Хирургичната екстракция трябва да се обсъди при пациенти с много големи (> 25 mm) вегетации	IIb	C
<b>C – РЕИМПЛАНТАЦИЯ</b>		
Преоценката на нуждата от реимплантация се обсъжда след екстракцията на устройството	I	B
При съответните индикации, ако е възможно, реимплантацията трябва да се отложи с цел провеждане на няколко дни или седмици антибиотична терапия	IIa	B
Временен пейсмейкър не се препоръчва	III	C
<b>D – ПРОФИЛАКТИКА</b>		
Рутинната антибиотична профилактика се препоръчва преди имплантацията на устройството	I	B

<sup>a</sup>Клас на препоръка;

<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

от нова инфекция, незабавната реимплантация трябва да се избягва. Имплантирането на временен кардиостимулатор трябва също да се избягва поради риск от инфекция на сърдечното устройство<sup>304</sup>. Ако е извършена реимплантация, е необходимо да бъде осигурена нова трансвенозна система в контралатералната страна. Епикардната реимплантация е възможна алтернатива при необходимост от незабавна реимплантация. При другите пациенти тази процедура може да бъде отложена, което намалява рискът от инфекция. Освен това, повторната оценка на пациента може да доведе до заключението, че при редица пациенти реимплантацията не е необходима<sup>300,306,310,316</sup>. Екстракцията на устройството може да се предприеме при пациенти с нативен ИЕ или ПКЕ и при обективизиран неинфектиран PPM<sup>317</sup>.

Макар да липсват големи контролирани проучвания по тази тема, антибиотичната профилактика преди имплантация обикновено се препоръчва<sup>318</sup>.

**В заключение, CDRIE е една от най-трудните за диагностициране форми на ИЕ и трябва да се подозира при наличие на често подвеждащи симптоми, особено при пациенти в напреднала възраст. Прогнозата е лоша, не на последно място и поради честата изява при пациенти в напреднала възраст с асоцииран коморбидитет. При по-голямата част от болните, CDRIE трябва да се лекува с продължителна антибиотична терапия и премахване на устройството.**

## Част 3. Десностраниен инфекциозен ендокардит

### Епидемиология

Десностраниен ендокардит обхваща 5 – 10% от всички случаи на ИЕ<sup>14,3,19,320</sup>. Независимо, че той настъпва при пациенти с PPM, ICD, централен венозен път или ВСМ, той е най-чест при IVDA. Точната честота на ИЕ при тези пациенти не е известна, но напоследък различни проучвания показват нарастване на честотата му<sup>321</sup>. Заболяването е по-често при HIV серопозитивни, особено при напреднала имносупресия<sup>320,322</sup>. Увреждането на десностранини клапи от инжектирани частички при лоша хигиена, контаминирани медикаментозни разтвори и абнормната имунна функция са някои от патофизиологичните механизми за възникване на ИЕ при IVDA<sup>323</sup>. Докато трикуспидалната клапа е обичайното място на инфекция при IVDA, пулмоналната и евстасиеви клапи също могат да бъдат засегнати, като левостраниен ИЕ също не е рядкост за тази група<sup>324,326</sup>. *Staphylococcus aureus* е доминиращият микроорганизъм (60 – 90%)<sup>327</sup>, както и *Pseudomonas aeruginosa*; други Gram-негативни микроорганизми, гъби, ентерококи, стрептококи и полимикробната флора се срещат по-рядко.

### Диагноза и усложнения

Обичайните изяви на десностраниен ИЕ са персистираща температура, бактериемия и множествени септични пулмонални емболи, които могат да се изявят с гръдна болка, кашлица и хемоптиза. Когато има системна емболия, трябва да се мисли за парадоксална емболия или левостраниен ИЕ. Белодробните септични емболи могат да бъдат усложнени с белодробен инфаркт, абсцес, пневмоторакс и гноен плевра-

лен излив<sup>327,328</sup>. Десностраниен сърдечен недостатък се среща рядко, но може да бъде причинен от нарастващо налягане в белодробната артерия или тежка десностранина клапна регургитация или обструкция.

ТТЕ позволява оценка на движенията на трикуспидалната клапа поради предното разположение на клапата и обичайно големите вегетации<sup>329-331</sup>. Въпреки това, ТТЕ е по-сензитивна при откриването на пулмоналните вегетации<sup>332</sup> и абсцесите (особено тези залепени до мембранозния септум), както и асоциирания левостраниен ИЕ.

## Прогноза и лечение

Прогнозата на десностраниен ПКЕ е относително добра при болнична смъртност < 10%<sup>333-335</sup>. Вегетациите > 20 mm и гъбична етиология са основните предиктори за летален изход, според данните от голяма ретроспективна кохорта с десностраниен ИЕ и IVDA<sup>335</sup>. При HIV-позитивните пациенти, броят на CD4 < 200 клетки/mcl има висока прогностична стойност<sup>320,322</sup>.

### 1. Антибиотична терапия

При хоспитализирането изборът на първоначална емпирична антибиотична терапия зависи от подозирания микроорганизъм, типа на медикамента и разтвора използван от болния, както и коя част на сърцето е засегната. При десностраниен ИЕ на нативна клапа *S. aureus* винаги трябва да бъде покрит, особено при IVDA или инфекция свързан с венозен катетър. Терапията включва пеницилиназе-резистентни пеницилини или ванкомицин, в зависимост от локалното превалиране на MRSA<sup>336,337</sup>. Ако пациентът е пристрастен към pentazocine, трябва да се прибави и антипсевдомоназен медикамент<sup>339</sup>. Ако IVDA използват кафяв хероин, разтворен в лимонен сок, трябва да се мисли за *Candida spp* (не *Candida albicans*) и да се прибави антимикотик. Обикновено при IVDA с подлежащи клапни лезии и/или левостранно ангажиране, антибиотичното лечение трябва да покрива стрептококи и ентерококи<sup>333,334</sup>. При изолване на причинителя терапията трябва да се преоцени отново. При IVDA стандартната терапия при ИЕ, дължащ се на MSSA, е пеницилиназо-резистентен пеницилин, който е по-ефективен от гликопептид-съдържащите режими<sup>340,341</sup>. Освен това има данни, че двуседмичният режим може да не бъде достатъчен<sup>341-343</sup>, като трябва да се прибави и аминиогликозид при необходимост<sup>341</sup>. Възможно е и двуседмично лечение с oxacillin (или cloxacillin) с или без гентамицин, ако са изпълнени следните условия:

- ✓ Метицилин-чувствителни *S. aureus* и
- ✓ Добър отговор към лечението и
- ✓ Липса на метастази на инфекцията или емпием и
- ✓ Липса на сърдечни или извънсърдечни усложнения и
- ✓ Липса на инфекции на левите клапи или протезните клапи и
- ✓ < 20 mm вегетации и
- ✓ Липса на тежка имносупресия (< 200 CD клетки/mm3) със или без СПИН.

Гликопептидите не трябва да бъдат използвани в двуседмичния режим поради слабата бактерицидна активност, недостатъчно проникване във вегетациите и увеличавеният медикаментозен клирънс при IVDA.

**Таблица 25: Индикации за хирургично лечение на десностранен инфекциозен ендокардит**

Препоръки: десностранен инфекциозен ендокардит	Клас <sup>a</sup>	Ниво на доказателственост <sup>b</sup>
<p><b>Хирургичното лечение се обсъжда при следните ситуации:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Трудни за ерадикация (персистираща гъбична инфекция) или бактериемия за &gt; 7 дена (напр. <i>S.aureus</i>, <i>P.aeruginosa</i>), въпреки адекватната антибиотична терапия или</li> <li>Персистиращи вегетации на трикуспидалната клапа &gt; 20 mm след рецидивиращи белодробни емболии с или без придружаваща десностранна сърдечна недостатъчност <b>или</b></li> <li>Десностранна СН, резултат от тежка трикуспидална регургитация с незадоволителен отговор към диуретичната терапия</li> </ul>	Ila	C

<sup>a</sup>Клас на препоръка.<sup>b</sup>Ниво на доказателственост.

Стандартният 4-6 седмичен режим трябва да се използва при следните ситуации:

- слаб клиничен и микробиологичен отговор (> 96 часа) към антибиотичната терапия;<sup>343-344</sup>
- десностранен ИЕ, усложнен с десностранна СН, вегетации >20 mm, остра дихателна недостатъчност, септични метастатични инфекциозни фокуси извън белите дробове (включително емпием) или екстракардиални усложнения напр. остра бъбречна недостатъчност;<sup>344-345</sup>
- терапия с антибиотик, различен от пеницилино-резистентните пеницилини;<sup>342,343,346,347</sup>
- IVDA с тежка имуносупресия (CD4 число <200 клетки/mcl, с или без СПИН);<sup>348-349</sup>
- придружаващ левостранен ИЕ.

Десностранният *S.aureus* ИЕ при IVDA може да бъде излекуван успешно с перорален ципрофлоксацин (750 mg b.i.d) и рифампицин (300 mg b.i.d.), ако щамът е чувствителен към медикаментите и съдействието на пациента се мониторира стриктно.<sup>350</sup> При микроорганизми, различни от MSSA, терапията при IVDA не се различава от тази при независимите<sup>344,351</sup>.

## 2. Хирургичното лечение

Хирургичното лечение трябва да се избягва при десностранен нативен ИЕ, но трябва да се прилага при следните ситуации (таблица 25).

- десностранна СН, резултат от тежка трикуспидална регургитация с лош отговор към диуретична терапия;
- ИЕ причинен от микроорганизми, които са трудни за ерадикация (напр. персистиращи фунги), или бактериемия най-малко за седем дни (*S. aureus*, *P. aeruginosa*), независимо от адекватната антибиотична терапия;<sup>352</sup>
- Вегетации на трикуспидалната клапа > 20 mm, които персистират след рецидив на белодробна емболия с или без придружаваща десностранна СН.

Индикациите за оперативно лечение и периоперативен подход при IVDA са същите както при другите пациенти, но трябва да са по-консервативни като цяло, тъй като IVDA имат по-висока честота на рецидивиращ ИЕ<sup>352,353</sup>, обикновено дължащ се на продължаване на приема на медикаменти. Независимо, че последствията от HIV инфекцията върху медикаментозната и хирургична терапия не са напълно изяснени, двуседмичното лечение с антибиотици не е под-

ходящо. Сърдечната хирургия при инфектирани с HIV IVDA с инфекциозен ендокардит не влошава прогнозата нито на HIV инфекцията, нито на ИЕ<sup>354,355</sup>.

Настоящата стратегия за хирургично лечение на трикуспидалната клапа трябва да се базира на следните три принципа: 1) дебридман на инфектираната зона или „вегетектомия“; 2) при възможност клапна реконструкция с избягване на изкуствен материал<sup>356</sup> и 3) ако клапната реконструкция е неизбежна, ексцизия на трикуспидалната клапа с протезно клапно протезиране<sup>357</sup>. Валвектомията без протезиране също може да се прилага, но може да се асоциира с тежка постоперативна СН, особено при пациенти с повишено белодробно налягане, например след множество белодробни емболии. Тя може да бъде извършена при извънредни случаи, но клапата трябва да бъде заместена при излекуване на инфекцията<sup>358</sup>. Замразените митрални хомографти се използват за терапия на персистиращ трикуспидален ендокардит<sup>359,360</sup>. Протезирането на пулмоналната клапа е най-добре да се избягва – ако се прецени като необходимо, се предпочитат хомографти (при липсата им ксенографтни клапи).

**В заключение, десностранният ИЕ се наблюдава най-често при IVDA и BСМ. Диагностичните характеристики включват респираторни симптоми и фебрилитет. ТТЕ е от голямо значение при тези пациенти. Независимо от ниската вътреболнична смъртност, десностранният ИЕ е с висок риск за рецидив на IVDA, поради което в тази група се препоръчва консервативната пред хирургичната терапия.**

## Част 4. Инфекциозен ендокардит при вродени сърдечни малформации

Популацията на деца и възрастни с вродени сърдечни заболявания (ВСМ) все повече расте, като това е основната причина за ИЕ при по-млади пациенти. Въпреки това, информацията за ИЕ при тази група болни е ограничена, тъй като проучванията са малко и предимно ретроспективни, а изборът на пациенти предимно от високоспециализирани центрове не дава точна информация за популацията като цяло.

Докладваната честота на ИЕ при ВСМ е 15-140 пъти по-висока, отколкото при общата популация (най-високата честота е от високоспециализиран център).<sup>361, 362</sup> Честотата на ВСМ при ИЕ варира, вероятно поради начина на селек-

тиране, между 2% и 18%<sup>363-365</sup>, с минимално преобладаване на мъжкия пол<sup>58,362-365</sup>. Някои по-леки дефекти като междупредсърден дефект тип secundum и забояване на пулмоналната клапа, са свързани с по-нисък риск от ИЕ. Независимо от това, ВСМ често включва множество сърдечни аномалии, всяка една от тях допринасяща за общия риск от ИЕ. Така например, честотата на ИЕ е значително по-висока при пациенти с междукламерен дефект, когато той е асоцииран с аортна регургитация<sup>367</sup>. Причинителите не се отличават от тези при придобитите сърдечни заболявания, като стрептококите и стафилококите са най-честите изолирани щамове<sup>58,362,366</sup>.

Главните симптоми, усложнения и диагностичните средства не се различават от тези при ИЕ като цяло. Независимо от това, десностранният ИЕ е по-чест при ВСМ, отколкото при придобити. Превъзходството на ТЕЕ спрямо ТТЕ при диагностиката не е изследвана в тази популация. Комплексната анатомия обаче и наличието на чужд субстрат може да намали степента на откриване на вегетациите и други белези на ИЕ, което налага използването и на ТТЕ, особено при възрастното население<sup>362</sup>. Негативната находка от изследването обаче не изключва диагнозата.

Лечението на ИЕ при ВСМ следва основните принципи. Сърдечната хирургия е подходяща при неуспех на адекватно медикаментозно лечение, при налични тежки хемодинамични усложнения и при висок риск от животозастрашаваща септична емболия. ИЕ при ВСМ носи риск от смъртност 4% – 10%<sup>58,62,362,366</sup>. Тази по-добра прогноза в сравнение с придобитите сърдечни заболявания се асоциира с по-високата честота на десностранния ИЕ.

Първичната профилактика е важна<sup>368</sup>. Важността на добрата устна, дентална и кожна хигиена вече беше подчертана, като антибиотичната профилактика е показана при високорискови групи, както е показано в секция Е. Съществува обаче и образователен проблем, като опасността от риска за ИЕ и необходимостта от превантивни мерки не са твърде разпространени при популацията с ВСМ<sup>369</sup>. Козметичният пиърсинг, особено на езика и мукозните тъкани при тази група трябва да се избягва.

Хирургичната корекция при ВСМ намалява риска от ИЕ, освен ако няма резидуална лезия.<sup>364,370</sup> При други случаи, когато са имплантирани изкуствени клапи, процедурата може да увеличи общия риск от ИЕ. Няма научни данни, оправдаващи хирургичната интервенция или перкутанните такива (например затваряне на персистиращ ductus arteriosus) с единствената цел елиминиране на риска от ИЕ<sup>371</sup>. Сърдечната реконструкция като вторична профилактика с цел редуция на риска от рецидивиращ ИЕ е описана, но не и системно проучвана.

**В заключение, ИЕ при ВСМ е рядък и по-често засяга дясното сърце. Комплексната анатомия прави ехокардиографската оценка трудна. Прогнозата е по-добра, отколкото при другите форми на ИЕ, с честота на смъртност < 10%. Превантивните мерки и обучението на пациентите е важно в тази популация.**

## Част 5. Инфекциозен ендокардит при пациенти в напреднала възраст

ИЕ при пациенти в напреднала възраст (> 70 години) е с нарастваща честота и има специфични характеристики<sup>372</sup>. Относителната честота на ИЕ, засягаща възрастните според данни на Euro Heart Survey е 26%<sup>373</sup> и 33% при пациенти над 67 години според данни от френски регистър<sup>80</sup>. В последния, честотата на ИЕ нараства между 1991 и 1999 при пациенти над 50 години и достига 145 на 1 милион при възраст между 70 и 80 години<sup>14</sup>.

Прецизни данни сочат, макар и непоследователно, че ИЕ при напреднала възраст се асоциира с лоша прогноза и висок процент на усложнения.<sup>166,372,374,375</sup> По-тежкото клинично протичане се обяснява със завоалираните симптоми и забавянето на диагнозата при по-възрастните, както и поради по-агресивните патогени в тази кохорта<sup>166,374,375</sup>.

При болните в напреднала възраст се описват по-често гастроинтестинални източници на инфекцията. Група D стрептококи (*S. bovis*) са все по-нарастващ като честота патоген, особено при пациента в напреднала възраст<sup>208,376</sup> и се асоциират с болести на червата, ангажиране на множество клапи и висок ембологенен риск<sup>208</sup>. Ентерококовият ИЕ е също по-чест при по-възрастни пациенти.<sup>377</sup>

Фебрилитетът е по-рядък, а анемията по-честа при тази група, вероятно свързана с високия процент на *S. bovis* ИЕ, при който чревните лезии са по-чести и могат да причинят кървене<sup>208</sup>. В някои проучвания, вегетациите при тези болни са по-малки<sup>375</sup> и носят по-малък ембологенен риск<sup>372</sup>. Негативни хемокултури бяха докладвани при 16.7% от по-възрастните пациенти с ИЕ<sup>69</sup>.

Освен това, по-напредналата възраст се асоциира с по-лоша прогноза, според данни от последни проучвания<sup>166,372,374,375</sup>. По-малко са пациентите в напреднала възраст показани за хирургическо лечение, вероятно поради високия оперативен риск, свързан с тяхната възраст и по-чест коморбидитет<sup>378</sup>. Независимо от това, хирургията остава терапевтична опция, с индикации както и при по-младите болни.<sup>379</sup>

## Част 6. Инфекциозен ендокардит по време на бременност

Предиизвикателство за лекаря по време на бременност е променената кардиоваскуларна физиология, която може да имитира сърдечно заболяване и да обърква клиничната картина<sup>380,381</sup>.

Честотата на ИЕ при бременност е 0.006%. Именно поради това, изключително рядкият ИЕ е или усложнение на предхождащи сърдечни заболявания или зависимост към интравенозни медикаменти. Майчината смъртност достига 33%, като по-голямата част от леталните случаи са свързани със СН или емболичен инцидент, докато феталната смъртност е 29%<sup>382</sup>. С внимание трябва да се подходи към всяка бременна жена с фебрилитет и сърдечен шум. Бързата диагноза на ИЕ и подходящото лечение е важно за редуцирането на майчината и фетална смъртност<sup>382</sup>.



Текстът за продължително медицинско образование (CME – continuous medical education) „Указания за превенция, диагноза и лечение на инфекциозен ендокардит (нова версия) е акредитиран от Европейския борд по акредитация в кардиологията (EBAC – European Board for Accreditation in Cardiology). EBAC работи според стандартите за качество на Европейския акредитационен съвет за продължително медицинско образование (EACCME – European Accreditation Council for Continuing Medical Education), който е институция на Европейския съюз на медицинските специалисти (European Union of Medical Specialists – UEMS). В сътрудничество с EBAC/EACCME указанията, всички автори, участващи в тази програма са декларирали потенциален конфликт на интереси във връзка с настоящите препоръки. Организационният комитет е отговорен за това, че авторите са уведомени предварително за всички потенциални конфликти на интерес, свързани с настоящите указания. Въпроси, свързани с продължаващо медицинско образование за тези препоръки са налични на European Heart Journal [http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup\\_cme\\_node;ehj](http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup_cme_node;ehj) и European Society of Cardiology [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

## M. Списък с използвана литература

- Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004;**363**:139–149.
- Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006;**92**:124–130.
- 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.
- 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.
- Moulds RF, Jeyasingham MS. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis: time to rethink. *Med J Aust* 2008;**189**:301–302.
- 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.
- 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.
- 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.
- Danchin N, Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005;**91**:715–718.
- 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.
- Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner B, Becker HJ, Block M, Erbel R, Ertl G, Flückiger U, Franzen D, Gohlke-Bärwolf C, Gattringer R, Graninger R, Handrick W, Herrmann M, Heying R, Horstkotte D, Jaussi A, Kern P, Kramer HH, Kühl S, Lepper PM, Leyh RG, Lode H, Mehlhorn U, Moreillon P, Mügge 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 der infektiösen Endokarditis. *Kardiologie* 2007;**1**:243–250.
- Richey R, Wray D, Stokes T. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;**336**:770–771.
- 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.
- Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Lepout 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.
- 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.
- 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.
- Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, Clark JC, 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.
- 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.
- 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 retrospective study. *Int J Infect Dis* 2007;**11**:230–233.
- Nkomo VT. Epidemiology and prevention of valvular heart diseases and infective endocarditis in Africa. *Heart* 2007;**93**:1510–1519.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;**169**:463–473.
- 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, Naciovich 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 staphylococci. *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 infective 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, Lepout 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, Lepout 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, Lepout 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, Pomerantz 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, Alkadi 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, Bernin E, Rovero 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, lung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Ravaut 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, Ekykn 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. Breitung 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, Collart F, Raoult D. Streptococcus pneumoniae 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**:369e1–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, Quagliariello 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, Lepout 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, Tattavin 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 on 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, Hogevis 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 JJ, 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, Tjehlyeh 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, Bronda 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 JL. 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, DeMeयर 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 macrolide–lincosamide–streptogramin B antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**:1789–1795.
144. Jacqueline C, Navas D, Botak E, Miegerville AF, Le Mabeque V, Kergeris 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, Nezir 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. Houpiqian 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, Dalovio 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, Tafaneli 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**:7–83.
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, Battle 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/AASE 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/AASE 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, Jung 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, Lüscher 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, Petterson 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 JF, 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, Nadjji 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, Nadjji 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, Gouvenet 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. Heinele 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, Stoermer 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, Lichtner 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, Grimberg M, Barretto AC, Mansur AJ. Timerealed 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, lung 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, Koudsi 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, Chalhignac V, Giorgi R, Tafarielli 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, Vincetelli 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, Risky 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, Chevchik 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, Tafarielli 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, Chevchik 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, Witczitz 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, Carmineni 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* 2005;**5**: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, Amazou M, Remadi JP, Nadjji G, Casalta JP, Caviaux 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, Nazezyrolas P, Chidiac C, Hoen B, Lepout 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, Isaaz K, Touboul P. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation* 1998;**97**:1796–1801.
319. Frontera JA, Graddon 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. Petterson 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. lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaut 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 Al, 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, Samedí M, Sanchez-Harguindeguy 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 phagosomal acidification. *Infect Immun* 2002;**70**:1501–1506.
386. Boulos A, Rolain JM, Raoult D. Antibiotic susceptibility of *Tropheryma whipplei* in MRC5 cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**:747–752.

---

**Превод:** д-р Александър Носиков, д-р Олберк Ибишев

**Предпечат:**  ДМТ – Продукт ЕООД

---

