

М.К. Соболева

НОВОЕ ОБ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития Российской Федерации, г. Новосибирск, РФ

Интерес к инфекционному эндокардиту (ИЭ) – болезни, впервые описанной Lazaire Reviere еще в 1723 г., – не угасает. «Эндокардит как постоянно развивающаяся болезнь», «меняющееся лицо ИЭ», «изменившиеся характеристики пациентов и летальности при ИЭ», «новая эра ИЭ в связи с появлением внутрисердечных устройств», «ИЭ в XXI веке» – самые частые названия основополагающих лекций и публикаций, посвященных проблеме ИЭ [1–4].

Действительно, в последние годы несколько изменились и продолжают расширяться воззрения на факторы риска ИЭ, изменился спектр актуальных возбудителей ИЭ, причем признается, что их устойчивость к антимикробной терапии трагически возрастает, внесены коррективы в диагностику ИЭ, изменилась парадигма его профилактики, все расширяются показания к хирургическому лечению ИЭ, тем не менее, госпитальная и отсроченная летальность в течение последних 40 лет все не снижается и ее параметры, как у взрослых, так и у детей, остаются обескураживающе высокими: до 25–30% [1, 5, 6].

Относительно недавно медицинские сообщества США и Европы опубликовали Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению ИЭ, этому же вопросу были посвящены международ-

ный симпозиум по ИЭ в Неаполе 2009 г. и специальные заседания Конгрессов европейской кардиологической ассоциации (ESC) в Барселоне (2009), Стокгольме (2010), Париже (2011). Следует сразу оговориться, что нет никаких официальных документов и рекомендаций, которые касаются только детей и подростков, ИЭ у этого контингента больных всегда рассматривается в контексте общей проблемы [7–9].

В этом сообщении представлено то новое, что появилось в последние 5 лет и не вошло в Национальные руководства [9, 10], что еще требует нашего переосмысления и, как и все, что связано с проблемой ИЭ, будет подвергаться ревизии.

Итак, новое по форме, но не изменившееся по сути, определение болезни: ИЭ – это эндоваскулярная инфекция, обычно вызываемая бактериями, которая поражает не только внутреннюю оболочку сердца – эндокард, один или несколько клапанов, муральный эндокард, сердечные перегородки, но и имплантированные инородные материалы, такие как клапанные протезы или электроды кардиостимулятора. Собственно внутрисердечные проявления ИЭ включают клапанную недостаточность (которая может быть причиной неразрешимой, фатальной сердечной недостаточности) и абсцессы в миокарде. ИЭ проявляется широким спектром



Контактная информация:

Соболева Мария Константиновна – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет

Адрес: 630091 г. Новосибирск, Красный проспект, 52

Тел.: (383) 344-46-69, **E-mail:** m.k.soboleva@gmail.com

Статья поступила 12.01.12, принята к печати 25.01.12.

системных признаков, основные включают воздействие как стерильных, так и инфицированных эмболов, и проявления широкого спектра иммунологических феноменов [7, 8].

Эпидемиология ИЭ

Не существует никаких эпидемиологических и популяционных исследований, посвященных этой проблеме, отдельные центры представляют результаты своих регистров. Считается, что заболевание встречается с частотой 30 случаев на 1 млн населения, причем все признают, что заболевание характеризуется неуклонным ростом в популяции молодых за счет роста детей с врожденными пороками сердца (ВПС), оперированных и не оперированных по этому поводу. Частота ИЭ у детей с ВПС в 15–140 раз выше, чем в общей популяции и колеблется от 2 до 18% по данным различных центров [5]. Заболеваемость ИЭ существенно выше у лиц с множественными, врожденными сердечными дефектами, ИЭ почти неизбежен у детей с дефектом межжелудочковой перегородки в сочетании с аортальной регургитацией. При диагностике ИЭ в этой популяции количество ошибок наименьшее, этот ИЭ имеет наилучший прогноз и характеризуется самыми низкими параметрами летальности – от 4 до 10% [1, 7, 8].

Классификация и дефиниции ИЭ [7–9]

В настоящее время сохранилось выделение ИЭ левых отделов сердца и ИЭ правых отделов сердца (у детей с ВПС этот вид ИЭ встречается чаще). Кроме того, выделяют следующие виды ИЭ:

- «ранний ИЭ» – это тот, который развился в течение года после операции на сердце, и, соответственно, «поздний ИЭ» – тот, который развился спустя год после кардиохирургического вмешательства;

- эндокардит, связанный с установкой постоянного пейсмекера или кардиовертера-дефибрилятора;

- нозокомиальный ИЭ, ненозокомиальный ИЭ, Community-acquired, то есть «домашний ИЭ», ИЭ внутривенных наркоманов.

Ненозокомиальный ИЭ – это такой ИЭ, признаки которого появились у пациента до 48 ч после поступления в стационар, причем обычно у больного, имеющего анамнез лечения диализными методами, эфферентными методами, после внутривенной полихимиотерапии.

- Активный ИЭ – под этим видом ИЭ подразумевают болезнь с персистирующей лихорадкой и позитивной культурой крови, или ИЭ с активным воспалением эндокарда, признаки которого были обнаружены во время хирургического вмешательства; считается, что ИЭ является активным, если пациент получает антибактериальную терапию (АБТ) по поводу ИЭ, а также активность ИЭ является несомненной, если таковая обнаружена по

результатам аутопсии и патогистологического исследования.

- Рецидив ИЭ – повторный эпизод ИЭ, вызванный тем же микроорганизмом, в течение первых 6 месяцев после первого эпизода ИЭ.

- «Реинфекция – новый ИЭ» – это ИЭ, обусловленный другим микроорганизмом, или повторяющийся эпизод болезни, вызванный тем же микроорганизмом спустя 6 месяцев после начального эпизода.

Следует подчеркнуть, что современная клинико-патогенетическая концепция ИЭ и в нашей стране, и за рубежом предусматривает односторонность развития патогенетических процессов в сторону их усугубления при отсутствии адекватного лечения без какой-либо хронизации и тем более самокупирования. Поэтому ни о каком хроническом течении ИЭ (такой диагноз можно встретить в РФ в выписках из специализированных отделений) давно уже нет речи [8, 11].

Новым в патогенезе ИЭ является объяснение трудности (иногда невозможности) эрадикации возбудителя с помощью антимикробных средств из-за существования патогена в составе биопленок. Последние представляют собой сообщества микробов, структурированных и инкапсулированных вместе с саморазвивающимся полимерным матриксом, который фиксирован на живой или инертной поверхности. Роль биопленок колоссальна – они вовлечены в 80% инфекций, включая ИЭ нативных и искусственных клапанов [12, 13].

Новое в диагностике ИЭ

По-прежнему, для диагностики ИЭ стандартом являются критерии Duke, модифицированные Li et al., 2000 [7, 8, 14]. Удивительно, что регулярные попытки пересмотреть и дополнить их пока не дали результата. Все, кто пытался заниматься ревизией критериев Duke, признают, что диагностика ИЭ трудна, что как чувствительность, так и специфичность критериев Duke примерно равна 80%, что они все полезны для классифицирования ИЭ, но не всегда пригодны для принятия конкретных клинических решений, что модификации, внесенные Li et al. [15], пока ждут еще своей валидации, их внедрение несколько повысило чувствительность, но снизило специфичность критериев Duke, причем последние основаны на значительном массиве эпидемиологических исследований именно «определенного ИЭ» [7, 8].

Краеугольным камнем диагностики ИЭ остаются результаты эхокардиографии (ЭХОКГ) и исследований культуры крови. ЭХОКГ является методом выбора для обнаружения вовлечения эндокарда, характерного патологического субстрата – вегетаций, причем чреспищеводная ЭХОКГ является более чувствительным методом. Три забора крови на гемокультуру (всегда исследования должны учитывать возможность нали-

чия как аэробной, так и анаэробной инфекции) должны быть взяты из периферических вен после дезинфекции кожи до применения антибиотиков. Температура тела пациента в момент забора крови не имеет значения. Выявление тромбозомболических и тромбозоморрагических осложнений – важнейший компонент диагностики у пациентов, как с подозреваемым, так и с определенным ИЭ [7–9]. Роль МРТ и КТ чрезвычайно высока не только для выявления пораженного эндокарда, но и для распознавания цереброваскулярных осложнений ИЭ: они выявляются почти в 98% случаев, в то время как клиническая симптоматика и другие исследования указывают на их наличие только у 35% больных [16].

Диагностические проблемы ИЭ могут быть связаны с появлением некультивируемых микробов, поэтому так интенсивно развиваются методы молекулярной диагностики идентификации возбудителей: полимеразная цепная реакция с определением антибиотикорезистентности. Новым является использование методики FISH – цитогенетической диагностики ДНК-последовательности в хромосомах.

Новое в антибактериальной терапии ИЭ

Новым в лечении ИЭ является сокращение сроков терапии, введение коротких 2-недельных курсов в терапию стабильных больных с неподвижными вегетациями малых размеров, расширение показаний для хирургического лечения. Продолжительность курсов АБТ при ИЭ нативных клапанов остается прежней: 4–6 недель [8].

Основным проблемным возбудителем ИЭ является в настоящее время *S. aureus*, который проявляет теперь резистентность и к ванкомицину – препарату, который довольно давно (практически половину столетия) использовался при грамположительных инфекциях. Предложено преодоление проблемы резистентности к ванкомицину путем применения его в более высоких дозах, однако описаны случаи необратимой токсичности этого препарата в группе, например, диализных пациентов [13].

Эффективной альтернативой гликопептидам является уже проверенный в большинстве кардиохирургических клиник РФ и эффективный в лечении стафилококкового ИЭ у детей Линезолид [11], а также совершенно новые Тайгециклин (пока не зарегистрированный в РФ) и Даптомицин. Последний относится к новому классу антимикробных средств, это липопептидный антибиотик, проявляющий свою активность против инфекций, вызванных грамположительной флорой, он высоко эффективен против энтерококков, включая гликопептид-резистентные энтерококки, а также коринебактерий и стафилококков, включая их MRSA штаммы [13].

Важно, что ИЭ является одним из показаний

к применению Даптомицина, тогда как в инструкции к применению Линезолида в перечне показаний ИЭ не прописан. В то же время Даптомицин не зарегистрирован ни в нашей стране, ни за рубежом к применению у пациентов возрасте до 18 лет. Исследования и пререгистрационные испытания Даптомицина у детей начаты за рубежом с 2005 г. и результаты его применения уже в течение 6 лет дают основания надеяться на то, что препарат будет зарегистрирован к использованию у категории пациентов до 18 лет. В терапии ИЭ и стафилококковой бактериемии у взрослых препарат характеризовался большей эффективностью, чем испытанная комбинация ванкомицин+гентамицин и меньшей (11 vs 26%) нефротоксичностью. Даптомицин, как оказалось, также эффективен, как и Линезолид при ванкомицин-резистентной энтерококковой бактериемии [17], а увеличение его дозы повышает эффективность препарата в подавлении штаммов с уменьшенной к нему чувствительностью [18]. Исследованиями группы специалистов по антимикробной терапии бактериемии и эндокардита сравнительно недавно было показано, что добавление гентамицина и рифампина не увеличивает эффективность Даптомицина [13], а опыт использования Даптомицина при ванкомицин-резистентном стафилококковом и энтерококковом ИЭ показал его высокую эффективность [19].

Преимущества Даптомицина в терапии ИЭ заключаются в его механизме действия, позволяющем избежать перекрестной резистентности (пока штаммов, резистентных к Даптомицину, не выявлено), режиме введения (однократное введение в сутки). Все это делает его незаменимым для парентеральной АБТ стабильных амбулаторных больных [13, 19]. Последнее – возможность амбулаторного ведения стабильных больных с ИЭ, как уже упоминалось, – новое в терапии ИЭ [8].

В настоящее время больному с ИЭ и септическим синдромом антимикробная терапия широкого спектра должна быть назначена немедленно, в течение первого часа при поступлении, цефалоспорины с аминогликозидом (в США, Германии, Великобритании, Австрии до сих пор используется в первую очередь гентамицин). Если патоген идентифицирован, то терапия может быть сужена до направленной/специфической. Следует признать, что риск потерять больного при ИЭ с септическим синдромом так велик, что гликопептиды, в частности Тейкопланин, являются обычно препаратами первого выбора [1, 7, 8]. Острый и подострый эндокардит фигурирует первым в списке показаний к его использованию, кроме того, препарат зарегистрирован к применению у детей в РФ, инструкция к препарату содержит подробные сведения о дозировке и способах введения Тейкопланина у детей в зависимости от возраста.

Антикоагулянтная терапия

Тромбоз и гиперкоагуляция сопровождают ИЭ, но попытки уменьшить размеры вегетаций, растворить мелкие вегетации сейчас полностью прекращены. Антикоагулянты – гепарин, его низкомолекулярные аналоги и варфарин (кумадин) при ИЭ противопоказаны как у взрослых, так и у детей. Обнадёживающие результаты по применению аспирина при экспериментальном, вызванном *S. aureus*, ИЭ были опубликованы еще в 1999 г. L.I. Kupferwasser [20]. Однако сравнительно недавно стали обсуждаться перспективы использования аспирина 0,75 мг в сутки при ИЭ у взрослых, как препарата, уменьшающего тромбэмболические осложнения и степень повреждения эндокарда при ИЭ, вызванном *S. aureus* [21]. Последний эффект, по заключению экспертов клиники Мейо, был более выраженным у пациентов, которые уже принимали аспирин до ИЭ [22].

Показания к хирургическому лечению ИЭ

Хирургическое лечение больше не рассматривается как последнее средство при безуспешном консервативном лечении ИЭ, оно является важным компонентом общей лечебной стратегии. Роль хирургического лечения ИЭ постоянно возрастает, в Великобритании число оперативных вмешательств при активном ИЭ возросло до 50% [6, 8, 9], в РФ такая же тенденция, но статистика отсутствует и, по нашим впечатлениям, процент оперированных больных существенно ниже. В настоящее время сформулированы следующие показания к оперативному лечению ИЭ:

1) прогрессирующая из-за аортальной, реже митральной регургитации или обструкции сердечного клапана (нативного или искусственного) вегетациями застойная сердечная недостаточность, с которой не удастся справиться с помощью лекарств; зияние в месте имплантации искусственного клапана и его несостоятельность;

2) стойкий, персистирующий сепсис спустя 72 ч после соответствующей АБТ. Британские рекомендации отводят более длительное время для ожидания – 5–7 суток. При этом экстракардиальные источники сепсиса должны быть исключены;

3) возобновляющиеся эмболические эпизоды, несмотря на адекватную АБТ:

а) большие (более 10 мм) размеры вегетаций после одного манифестного или «немного» эмболического события после начатой терапии;

б) большие вегетации в сочетании с другими предикторами неблагоприятного исхода;

в) очень большие (более 15 мм) размеры вегетаций без эмболических осложнений, особенно если при этом запланирована щадящая операция на клапане;

4) цереброваскулярные осложнения (скрытые или транзиторные ишемические атаки), ишемический инсульт, при условии, что кровоизлияние

в мозг было исключено и неврологический статус не столь тяжел (больной не в коме);

5) проблемные/трудные возбудители ИЭ:

а) *S. aureus*, поражающий искусственный клапан и в большинстве случаев вовлекающий в воспаление левые отделы сердца;

б) ИЭ, вызванный другими агрессивными микроорганизмами (*Brucella*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Achromobacter xylosoxidans*);

в) ИЭ, вызванный мультирезистентными микроорганизмами (MRSA или ванкомицин-резистентные энтерококки) и другими редкими грамотрицательными возбудителями;

г) грибковый эндокардит;

д) ИЭ, вызванный *Ps. aeruginosa*;

6) разрыв аневризмы синуса Вальсальвы;

7) перивальвулярный абсцесс (вероятность которого наиболее высока при эндокардите искусственных клапанов);

8) рецидив ИЭ, особенно если он вызван резистентными, нечувствительными штаммами стрептококков или у пациента с искусственным клапаном;

9) эндокардит искусственного клапана (протезный эндокардит), практически во всех случаях его развития, включая поздний ИЭ; вопрос не обсуждается и операция должна быть выполнена немедленно при ИЭ искусственного клапана, вызванном *S. aureus*.

Таким образом, ведущими показаниями являются прогрессирующая застойная сердечная недостаточность, неконтролируемая инфекция, рецидив ИЭ (особенно искусственных клапанов), тромбэмболические осложнения ИЭ [6].

Операция должна быть выполнена немедленно, независимо от АБТ у тех больных, у которых не удается справиться с кардиогенным шоком или отеком легких. Во всех случаях хирургическое вмешательство для предотвращения эмболии должно быть выполнено как можно раньше [2, 6, 8].

Факторы неблагоприятного/плохого исхода ИЭ также подверглись пересмотру. Остановимся на наличии осложнений ИЭ, предвещающих плохой прогноз (сердечная недостаточность, почечная недостаточность, инсульт, септический шок, периааннулярные осложнения), возбудителях (*S. aureus*, грибы, грамотрицательная флора), эхокардиографических находках (периааннулярные осложнения, тяжелая регургитация левых отделов сердца, низкая фракция выброса левого желудочка, легочная гипертензия, большие вегетации, тяжелая дисфункция искусственного клапана) [23, 24].

Факторы, ассоциированные с высоким риском рецидива ИЭ:

• неадекватная АБТ (препарат, доза, кратность введения);

• резистентные микроорганизмы (*Brucella spp.*, *Legionella spp.*, *Chlamidia spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Bartonella spp.*, *Coxiella burnetti*, *fungi*);

- полимикробная инфекция у внутривенного наркомана;
- эмпирическая антимикробная терапия ИЭ у пациента с негативной гемокультурой;
- эндокардит искусственного клапана;
- персистирующие метастатические очаги инфекции (абсцессы);
- позитивная культура на клапанах;
- персистирующая лихорадка в течение 7 послеоперационных дней.

Профилактика ИЭ

От 15 до 25% случаев ИЭ связаны с инвазивными процедурами и вмешательствами, которые провоцируют значимую для эндокарда бактериемию, и только 10% ИЭ может быть предотвращено путем профилактического введения антибиотиков. Спектр таких вмешательств постоянно уменьшается. Антибактериальная профилактика ИЭ теперь не рекомендуется следующим категориям пациентов:

- а) пациентам, которым выполняются вмешательства на гастроинтестинальном тракте;
- б) пациентам, подвергающимся всем видам гинекологических и акушерских операций, а также операций, проводимых на мочевыводящих путях;
- в) детям и подросткам, которым выполняются различные виды отоларингологических пособий и вмешательств.

В группу высочайшего риска входят следующие пациенты:

- а) с протезированными сердечными клапанами;
- б) пациенты, перенесшие эндокардит;
- в) ВПС, особенно синего типа, до операции и после нее даже в случае полной и неполной коррекции нарушений гемодинамики, в случае наличия шунта и кондукта, протезного материала (заплаты, например), будь она помещена во время открытой операции на сердце или через катетер, особенно в течение первых 6 месяцев после операции;
- г) любые оперированные ВПС с остаточными дефектами в месте прилегания искусственных заплат или устройств;
- д) пациенты с трансплантированным сердцем, у которых наблюдается несостоятельность клапанов.

Следует отметить, что даже пациенты с коронарными стентами теперь не входят в группу высокого риска по развитию ИЭ. Нет также оснований включать в группу высокого риска пациентов с внутрисердечными устройствами (кардиовертеры-дефибрилляторы, искусственные водители ритма, пейсмейкеры), если только процедуры у них не осуществляются непосредственно в самих внутрисердечных устройствах.

Американская ассоциация сердца настойчиво рекомендует относить манипуляции на десневой ткани или в области верхушки зуба, а также стоматологические операции, сопровождающиеся перфорацией слизистой оболочки полости рта, к требующим профилактики ИЭ [7].

Обращается внимание на то, что профессионалы должны ясно и полно информировать родителей и пациентов о риске ИЭ и значении таких ценностей, как здоровье и гигиена полости рта, так как воспаление в этой области является наиболее распространенным источником спонтанной бактериемии. Родители и взрослые дети групп риска должны быть также осведомлены о симптомах ИЭ, наличие которых должно заставить пациентов немедленно прибегнуть к помощи специалиста для скорейшего выявления болезни. В перечне немедицинских инвазивных процедур, сопровождающихся опасностью бактериемии, фигурируют такие, как боди-пирсинг и нанесение татуировок: у лиц с ВПС (оперированных или неоперированных) пирсинг вообще крайне опасен, а некоторые его виды, вовлекающие язык или слизистые оболочки, должны быть полностью исключены [5, 8].

Предупреждение инфекции кровотока является важнейшим условием для профилактики внутрибольничного ИЭ. К таким мерам может быть отнесены наличие строгих показаний и строжайшая асептика при установке и поддержании катетеров, использование актуальных дезинфицирующих средств, а также практика (от которой пока так далеки стационары РФ) использования катетеров с гидрофильной высокополяризованной поверхностью. Последняя при попытке колонизации микроорганизмом вызывает деструкцию клеточной мембраны бактерии. Именно такие меры, как полагают эксперты, направлены на устранение формирования микробных биопленок.

Заключение

ИЭ остается важной проблемой современной медицины в связи с растущим уровнем заболеваемости и стабильно высокими параметрами смертности и инвалидизации. В РФ основными проблемами являются идентификация возбудителя, гипердиагностика ИЭ и явно несоответствующая мировым стандартам низкая активность хирургов в лечении ИЭ. Обращая внимание на все возрастающую роль *S. aureus*, особенно его метициллин-резистентных штаммов (MRSA), в развитии ИЭ, специалисты в области его профилактики в последних публикациях рекомендуют не забывать и о постоянно растущей проблеме резистентности *St. viridans*, а также энтерококков. Появляются все новые антимикробные средства в терапии ИЭ, однако педиатры должны знать о том, что его хирургическое лечение уже не является последним средством, поэтому такое внимание было уделено тому, когда необходимо хирургическое лечение ИЭ. Наличие строгих показаний и строжайшая асептика при установке и поддержании катетеров, внедрение катетеров с гидрофильной высокополяризованной поверхностью – важнейшие меры профилактики инфекции кровотока, а, следовательно, ИЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Prendergast B.* The changing face in infective endocarditis. *Heart.* 2006; 92: 879–885.
2. *Prendergast BD.* Infective Endocarditis an ever changing disease. The right time for surgery. ESC Congress. Paris, 2011; Session № 142: 4349.
3. *Hill E, Herijgers P, Claus P, et al.* Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6 mortality: a prospective cohort study. *Eur. Heart. J.* 2007; 28: 196–203.
4. Prospective cohort study (ICE-PSC) investigators, clinical presentation, etiology and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International collaboration on infective endocarditis. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 463–472.
5. *Youshina NK, Niwa A, Niwa A, et al.* Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 114–118.
6. *Prendergast BD, Tornos P.* Surgery for Infective endocarditis: Who and when. *Circulation.* 2010; 121: 141–152.
7. ACC/AHA 2008 Guideline update on valvular heart disease: Focused update on infective endocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (8): 676–685.
8. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009); the task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European society of cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2009; 30 (19): 2369–2413.
9. Essential messages from ESC Guidelines. Committee for practice guidelines to improve the quality and clinical practice and patients care in Europe. Infective endocarditis. www.escardio.org/guidelines (дата обращения 19.01.2011).
10. *Соболева М.К., Белов Б.С.* Инфекционный эндокардит. В кн.: Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Под ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. М.: Литтерра, 2007: 660–675.
11. *Соболева М.К.* Инфекционный эндокардит у детей и подростков. В кн.: Кардиология и ревматология детского возраста. 2-е изд. Под ред. Г.А. Самсыгиной и М.Ю. Щербаковой. М.: Медпрактика-М, 2009: 319–359.
12. *Lopez Diaz J.* The increasing importance of healthcare-associated infective endocarditis. ESC Congress, Paris, 2011; Session № 142: 1250.
13. *Miro JM, Garcia-de-la-Maria C, Armero Y, et al.* Addition gentamicin or rifampin does not enhance the effectiveness of daptomycin in the treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *S. aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53 (10): 4172–4177.
14. *Durack D, Lukes A.* Bright New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic finding. Duke Endocarditis service. *Am. J. Med.* 1994; 96: 200–209.
15. *Li J, Sexton D, Mick N, et al.* Proposed modification to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin. Inf. Dis.* 2000; 30: 633–638.
16. *Lung D.* The Role of imaging in detection of embolic events ESC congress. Paris, 2011; Session № 142: 3250.
17. *Mave V, Garcia-Diaz J, Islam T, Hasbun R.* Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin as effective as linezolid? *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 64 (1): 175–180.
18. *Chambers H, Basuno L, Diep B, et al.* Relationship between susceptibility to daptomycin in vitro and activity in vivo in rabbit model of aortic valve endocarditis. *Antimicrob. Agents chemother.* 2009; 53 (4): 1463–1467.
19. *Warren R.* Daptomycin in IE and bacteraemia: a British perspective. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 62 (Suppl. 3): 41–49.
20. *Kupferwasser LI, Yetman MR, Shapiro SM, et al.* Acetylsalicylic acid reduced vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, end frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation.* 1999; 99: 2791–2797.
21. *Eisen DP, Bayer AS.* Aspirin use in infective endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (9): 1481–1482.
22. *Anavekar NS, Tleyjeh IM, Mirzoev Z, et al.* Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 1180–1186.
23. *Thyini F, Habib G.* When should we operate on patients with acute infective endocarditis. *Heart.* 2010; 96: 892–897.
24. *Fernandez-Hidalgo N.* The impact of referral pattern on outcome of infective endocarditis. ESC Congress. Paris, 2011; Session № 142: 4156.