


<p>e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p><b>Medical Sciences</b></p> <p>Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a></p>	
---	--	---

## **Infective endocarditis: etiology, pathogenesis, diagnostic and management**

**Gustė Burneikaitė<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Kaunas, Lithuania*

*Kaunas, Lietuva*

### **Abstract**

Infective endocarditis is a disease caused by bacteria or fungi infringing cardiac devices, native or prosthetic valves. Gram-positive cocci are the main causative agents of the disease and account for 80–90% of infective endocarditis. The healthy cardiac endothelium is resistant to bacteremia, first endothelium should be injured. After that, depending on micro and macro organisms' properties infective endocarditis occurs. Blood cultures and echocardiography are the first and main steps for diagnostic. Other imaging modalities can enhance diagnosis, particularly in patients with intracardiac device or prosthetic valve. Recently nuclear imaging techniques are used more often. If blood culture is negative other microbiological tests are performed. The main stones of infective endocarditis management are antibiotic therapy and surgical treatment. Evidence from observational studies support early surgical intervention to reduce morbidity and mortality from this lethal condition. The aim of this literature analysis is to review the etiology, pathogenesis, diagnostic and management principles and recommended prevention of the infective endocarditis.

**Key words:** infective endocarditis, Duke criteria, echocardiography, antibiotic therapy.

# Infekcinis endokarditas: etiologija, patogenezė, diagnostika ir gydymas

Gustė Burneikaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas,*

*Kaunas, Lietuva*

## Santrauka

Infekcinis endokarditas vidiniame širdies sluoksnyje esančio bakterijų ar grybų židinio sukelta širdinio prietaiso, natyvinio ar protezuoto vožtuvo infekcinė liga. Gramteigiami kokai yra pagrindiniai ligos sukėlėjai ir sukelia 80% – 90% visų ligos atvejų. Infekcinis endokarditas nesivysto sveikame endokarde, pirmiausiai dėl kokių nors priežasčių jis turi būti pažeidžiamas. Vėliau dėl mikro ir makro organizmo savybių gali išsivystyti infekcija. Kraujo pasėlio tyrimas ir echokardiografija yra pirmieji ir pagrindiniai žingsniai diagnozuojant ligą, vėliau prijungiami kiti vaizdiniai tyrimai, ypač protezuoto vožtuvo ar širdinio prietaiso infekcinio endokardito metu. Dabar vis dažniau diagnostikoje naudojami branduoliniai tyrimų metodai. Jeigu kraujo pasėlis neigiamas, atliekami kiti naujesni mikrobiologiniai tyrimai. Gydymo kertiniai taškai yra antibiotikoterapija ir chirurginis gydymas. Tyrimais įrodyta, kad ankstyva chirurginė intervencija mažina ligotumą ir mirštamumą nuo šios patologijos. Šios literatūros analizės tikslas apžvelgti infekcinio endokardito etiologiją, patogenezę bei diagnostikos ir gydymo principus, bei šiuo metu rekomenduojamą infekcinio endokardito profilaktiką.

**Raktiniai žodžiai:** infekcinis endokarditas, Duke kriterijai, echokardiografija, antibiotikoterapija.

## Įvadas

Infekcinis endokarditas (IE), jei negydomas, yra mirtina liga [1]. Šiuo metu dėl senstančios visuomenės ir pacientų su daugybe gretutinių ligų [2] ligos diagnostika ir gydymas sukelia vis daugiau iššūkių. Pastaraisiais dešimtmečiais keičiasi pacientų sergančių IE spektras. Daugėja pacientų su protezuotais vožtuvais, implantuotais širdies prietaisais, kurie serga IE. Taip pat daugėja žmonių su įgimtomis širdies ydomis, kurie išgyvena iki pilnametystės, o šie pacientai turi didelę riziką susirgti IE [3]. Praktikuojantys gydytojai turi būti gerai susipažinę su gydymo strategijomis, kad gebėtų teikti tinkamą pagalbą pacientams.

## Etiologija

Infekcinį endokarditą (IE) gali sukelti didžioji dalis bakterijų, kartais grybai. Dažniausiai IE sukelia gramteigiami kokai (streptokokai, stafilokokai ar enterokokai), šių bakterijų radimas kraujyje yra vienas iš didžiųjų IE diagnostinių kriterijų [4].

Dažniausias ligos sukėlėjas yra *Staphylococcus aureus*, sukeliantis net iki 26% – 31% visų ligos atvejų [2]. Šis sukėlėjas pakeitė streptokokus, kaip dažniausias aukšto išsilavinimo šalyse. Bakterija gali pažeisti tiek natyvinio, tiek protezuoto vožtuvo endokardą. Ligos eiga dažniausiai būna ūminė, su stipria bendrine intoksikacija, vožtuvo destrukcija, todėl dažnai prireikia netgi chirurginio gydymo. *S. aureus* bakterija turi mikrobu paviršiaus komponentus atpažįstančius adhezyvius matrikso molekules, kas padeda bakterijai labai gerai prisijungti prie širdies endotelio ląstelių. *S. aureus* bakterijos gali egzistuoti ir daugintis širdies ląstelėse, taip skatindamos vegetacijų augimą aktyvuodamos citokinus ir trombozinius kelius. Be to, dėl bakterijos sukuriamos paviršiaus bioplėvelės yra apsunkinta infekcijos eradikacija. *S. aureus* yra pripažintas nepriklausomu prediktoriumi blogoms IE išėjimams [5].

Plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai (pvz.: *S. epidermidis*, *S. capitis*) yra normali odos mikroflora. Šie

mikroorganizmai kolonizuoja įvairius svetimkūnius ir prietaisus organizme, todėl yra vieni dažniausių protezuotų vožtuvų IE sukėlėjų [6]. Taip pat dažnai sukelia hospitalinį natyvinio vožtuvo endokarditą [7].

Streptokokų sukeltas IE yra dažniausias mažas pajamas gaunančiose šalyse [8]. Sukėlėjai paprastai būna *Streptococcus viridans* grupės, tai normali burnos ir virškinamojo trakto mikroflora. Sukelia poūmės eigos ligą – visuomenėje įgytą natyvinio vožtuvo endokarditą. Taip pat streptokokai dažniau būna dešiniųjų širdies ertmių endokardito priežastimi.

Enterokokai sukelia IE vyresniems ar daug gretutinių ligų turintiems pacientams. *E. faecalis* siejamas su urogenitalinės sistemos pažeidimu ir sukelia poūmės eigos ligą, o *E. faecium* dažnai būna atsparus įvairiems antibiotikams ir tampa dideliu išūkiu gydantiems specialistams [9].

HACEK grupės bakterijos (*Haemophilus*, *Actinobacillus Cardioacterium*, *Eikenella*, *Kingella*) yra gramneigiamos lazdelės formos bakterijos kolonizuojančios nosiaryklę. Jų sukeltas IE yra poūmis, tačiau dėl didelių užaugančių vegetacijų gali dažnai komplikuotis embolijomis [10].

Grybų sukeltas endokarditas, dažniausiai *Candida* spp. ir *Aspergillus* spp., yra retas bet dažnai mirtinas, būdingas imunosupresiniams pacientams ar po širdies operacijų [11]. Dažniausiai pažeidžiamas protezuotas vožtuvas arba dešinėsios širdies pusės dėl intraveninių narkotikų varotojimo ar ilgalaikio centrinės venos kateterio [12].

Gali pasitaikyti ir kitų sukėlėjų: lėtai augančių mikroorganizmų (*Bartonella* spp., *Coxiella burnetti* ir kt.) Taip pat pasitaiko ir neigiamų kraujo pasėlių, kai jie paimami netinkamai, po antibiotikų skyrimo, ar sukėlėjas yra intraląstelinis mikroorganizmas arba, kai endokarditas yra neinfekcinės kilmės.

## Patogenezė

Infekciniam endokarditui atsirasti svarbus bakteremijos dydis, mikroorganizmo virulentiškumas, šeimininko organizmo

būklė. Esant nepažeistam endoteliui kasdienė bakteremija dėl dantų valymosi ar panašių procesų nesukelia infekcijos [13]. Pažeidus endotelį dėl degeneracinių pakitimų, turbulencinių kraujo srovių ar mechanškai dėl vožtuvo ar kito kardiologinio prietaiso implantacijos, toje vietoje atidengiamas tarpląstelinis užpildas ir formuojasi uždegimas [14]. Tarpląstelinio matricos atidengimas aktyvuoja uždegiminių citokinų ir kitų audinių faktorių asocijuotą fibronektino ekspresiją, aktyvuojami trombocitai ir fibrinas, pagaminamas neinfekcinis trombas, kuris leidžia kraujyje cirkuliuojantiems patogenams „prikibti“ prie endotelio [15,16]. Bakterijų prisijungimas skatina naujus trombo formavimosi ciklus ir taip susidaro vegetacijos, abscesai, atsiranda vožtuvo disfunkcija [17].

Vožtuvo burių destrukcija, regurgitacinės srovės veda prie širdies funkcijos sutrikimo ir galiausiai nepakankamumo [18]. Taip pat vegetacijos gali atitrūkti ir embolizuoti kitus organus. IE sergančiųjų kraujyje cirkuliuoja dideli antikūnų kiekiai, tai siejama su imuninių komplikacijų išsivystymu – glomerulonefritu, vaskulitu [19].

## Diagnostika

Infekcinio endokardito diagnostika remiasi Duke kriterijais, kurie pirmą kartą paskelbti 1994 m., vėliau modifikuoti 2000 metais [5,20]. Dėl ligos klinikos variabilumo, klinikinių požymių įvairovės dažnai pacientai patenka į „galimai teigiamo IE“ bloką, dėl to ieškoma naujų diagnostikos metodų ir ligos patvirtinimo kriterijų.

### Klinikiniai požymiai

IE klinika gali būti labai įvairi dėl skirtingų ligos sukėlėjų, ligos etapo ar jos eigos. Gali būti pažeidžiamos net kelios organų sistemos. Pagrindinius klinikinius požymius galima skirstyti į kelias grupes: bendruosius simptomus (karščiavimą, negalavimą, sumažėjusį apetitą, svorio kritimą), širdies simptomus (dusulį, krūtinės skausmą, perikardo trintį ir naujai atsiradusius ūžesius), kraujagyslinius

reiškinius (emboliją, mikozinę kraujagyslių aneurizmą, intrakranijinę hemoragiją, sepsinį plaučių infarktą ir kt.) [21] bei imuninius simptomus (glomerulonefritą, reumatoidinio faktoriaus koncentracijos didėjimą, Oslerio mazgelius) [4,22].

### Mikrobiologija

Teigiamas kraujo pasėlio tyrimas išlieka vienu pagrindinių kriterijų diagnozuojant IE. Turi būti paimti mažiausiai trys mėginiai, kas 30 min, prieš antibiotikų paskyrimą. Mėginiai turėtų būti imami geriau iš periferinių venų negu iš centrinės venos kateterio dėl galimos kontaminacijos. Kiekviename mėginyje turi būti 10 ml ar daugiau kraujo. Kraujas turi būti sėjamas tiek į aerobinę, tiek į anaerobinę terpes. Pirmiausia automatizuoti įrenginiai identifikuoja ar kraujyje stebimas bakterijų augimas, vėliau atliekamas kraujo tepinėlio dažymas Gramo būdu ir informacija perduodama gydančiam gydytojui, tai atliekama per ganėtinai trumpą laiką. Deja, bakterijų kultūros auginimas, tikslios rūšies identifikavimas ir antibiotikų jautrumo testas užtrunka apie dvi paras. Norint sutrumpinti laiką siūlomos alternatyvos. Viena jų baltymų spektru gautu naudojant matricos lazerinės desorbcijos jonizaciją masės spektrometrija (angl. peptide spectra obtained by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry) [23]. Tik vieno mėginio teigiamas tyrimas, dar nėra IE diagnostinis kriterijus, reikalingi bent du teigiami kraujo pasėliai [4].

Kraujo pasėlis IE pacientams būna neigiamas iki 31% atvejų. Tokie pasėliai turi būti inkubuojami dar 14 dienų. Taip dažnai nutinka dėl antibiotikų vartojimo prieš paimant mėginius, tokiu atveju antibiotikai turi būti nutraukiami ir pasėlis imamas po 2 dienų. Kitu atveju IE gali būti sukeltas grybų, bakterijų augančių intraląsteliai ar kitų bakterijų, kurios neauga standartinėse terpėse. Tokios bakterijos ir grybai dažniausiai gali būti *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp. and *Legionella pneumophila* [24,25]. Šiems

sukelėjams ištirti naudojamas polimerazių grandinių reakcijų (PGR) tyrimas arba kiti serologiniai tyrimai. Jei visi mikrobiologiniai tyrimai yra neigiami, tada ieškoma kitų, jau neinfekcinio endokardito priežasčių.

Auksiniu diagnostiniu standartu vis dar laikomas histologinės medžiagos tyrimas (endokardo biospinės medžiagos ar embolo). Tačiau šis tyrimas atliekamas tik retais atvejais, kai nepavyksta nustatyti endokardito priežasties kitais metodais [4].

#### Vaizdiniai tyrimai

2D echokardiografija yra pagrindinis vaizdinis tyrimas IE diagnostikoje. Perkrūtinė echokardiografija (TTE) turi būti atliekama visiems pacientams, kuriems įtariamas IE [25]. Perstemplinė echokardiografija (TEE) turi būti atliekama, jeigu TTE yra neigiama, arba vaizdas nėra aiškus, o IE įtarimas išlieka. TTE jautrumas nustatant vegetacijas ant natyvinio ar protezuoto vožtuvo atitinkamai yra 70% ir 50%, o TEE - 96% ir 92% [26]. Echokardiografinė diagnostika ypač sudėtinga IE atvejais, kai pažeidžiamas ne vožtuvas, o intrakardinis prietaisas. Echokardiografijos metu galima vertinti širdies struktūras, jų irimą, vožtuvų nesandarumo laipsnius, vegetacijas, pseudoaneurizmas, abscesus ir kt. Jeigu pirminės TTE ir TEE yra neigiamos, tačiau išlieka aukštas IE įtarimo lygis, procedūra turi būti pakartota per 5-7 dienas arba anksčiau, jei diagnozuota *S. aureus* bakteremija. Echokardiografija yra ne tik diagnostinis metodas, bet būna atliekama pacientų sekimui ir gydymo efektyvumo užtikrinimui. 3D echokardiografija taip pat naudinga diagnozuojant IE, nes geriau parodo intrakardines struktūras, teisingiau vizualizuojamos vegetacijos, pseudoaneurizmos [27].

Daugiasluoksni kompiuterinė tomografija (DKT) yra labai informatyvus tyrimas endokardito atveju. Tyrimas atliekamas norint įvertinti endokardito širdines ir ne širdines komplikacijas. Širdies DKT parodo vainikinių arterijų emboliją, tiksliau rodo vožtuvo būklę,

pseudoaneurizmas, abscesus, jų ryšį su kitais širdies ir ne širdies audiniais [28]. DKT geriau parodo perivožtuvinius abscesus [29]. DKT atliekama ir įtariant embolines IE komplikacijas, dažniausiai naudojama galvos KT, kur nustatomos išeminės ar hemoraginės zonos. Galvos smegenų kraujagyslių embolija yra gana dažna IE komplikacija. Nors magnetinio rezonanso tomografijos tyrimas tiksliau parodytų pažeistą sritį, DKT yra greitesnis ir prieinamesnis tyrimas sunkiems IE pacientams. Galvos smegenų DKT jautrumas 90%, o specifiskumas 86% vizualizuojant intrakranijinę kraujagyslių medį [30]. DKT padeda diagnozuoti parenchiminių organų abscesus ir numatyti jų gydymo taktiką.

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) dažniausiai naudojama neurologinėms komplikacijoms vertinti. MRT rodo galvos smegenų pažeidimus net pusei pacientų be neurologinės simptomatikos, dažniausiai išeminius [31]. Tačiau pacientams turintiems neurologinių simptomų MRT diagnostikoje nėra toks svarbus, nes simptomai jau yra mažasis Duke kriterijus, o daugumai tokių pacientų MRT būtų patologinis [32]. Taip pat gali būti naudojamas pilvo MRT, kuriame aptinkami išeminiai pažeidimai, dažniausiai blužnies [33].

Branduoliniai tyrimų metodai vis dažniau yra naudojami sunkiai diagnozuojamų IE atvejais. Naudojami tyrimai yra – radionuklidais žymėtų leukocitų SPECT/KT ir <sup>18</sup>F-fluordeoksigliukozės pozitronų emisijos tomografija (<sup>18</sup>F-FDG PET/KT). Branduoliniai tyrimai sumažina neteisingai diagnozuotų IE atvejus, kurie Duke kriterijais priskirti prie galimo IE kategorijos [34]. Branduoliniai tyrimų metodai ypač reikalingi protezuoto vožtuvo endokardito atvejais. <sup>18</sup>F-FDG PET/KT nustato infekcinius židinius organizme, tačiau negali būti tinkamas smegenų abscesų diagnostikoje, taip pat negalima tyrimo atlikti 3 mėnesius po kardiologinių operacijų [35]. Radionuklidais žymėtų leukocitų SPECT/KT yra specifiskesnis tyrimas nustatant infekcinius židinius organizme [36], taip pat padeda nustatyti pažeistą tikslaus vožtuvo

protezo ar kardiologinio prietaiso kabelio vietą ir turėtų būti atliekamas neaiškiais atvejais [37]. Tačiau šiam tyrimui reikalingas ilgesnis pasiruošimas.

#### Diagnostiniai kriterijai

Pagrindiniai diagnostiniai kriterijai, kuriais vadovaujantis diagnozuojamas IE yra 2000 m. modifikuoti Duke kriterijai [5]. Duke kriterijai nėra labai tikslūs diagnozuojant protezuoto vožtuvo ar kardiologinio prietaiso endokarditą, nes echokardiografijos duomenys tokiais atvejais dažnai būna normalūs arba nepakankamai aiškūs [38]. Dėl to Europos kardiologų draugija (ESC) 2015 metais paskelbtose Infekcinio endokardito gairėse siūlo papildyti modifikuotus Duke kriterijus keliais aspektais (pilni 2015 m. ESC rekomenduoti IE diagnostiniai kriterijai 1 lentelėje). Tikrasis infekcinis endokarditas diagnozuojamas, kai

yra patvirtinti patologiniai kriterijai (mikroorganizmai kraujo pasėlyje ar histologiniame tyrime, ar patologiniai pokyčiai: vegetacija, vidinis abscesas, patvirtinti histologiniu tyrimu rodančiu aktyvų IE) arba 2 didieji kriterijai arba 1 didysis ir 3 mažieji arba 5 mažieji kriterijai. Galimas IE – 1 didysis ir 1 mažasis kriterijus arba 3 mažieji kriterijai. Paneigtas IE, kai nustatoma kita diagnozė, simptomai išnyksta per 4 ar mažiau dienų gydant antibiotikais, nerandama IE požymių operuojant ar atliekant autopsiją po antibakterinio gydymo trukusio 4 ar mažiau dienų arba neatitinka galimo IE kriterijų.

1 lentelė. Modifikuoti infekcinio endokardito (Duke) kriterijai [4].

Didieji infekcinio endokardito kriterijai
<b>1. Teigiami kraujo pasėlio rezultatai:</b>
Tipiniai mikroorganizmai dviejuose atskiruose pasėliuose: <i>S. viridans</i> , <i>S. gallolyticus</i> , HACEK grupė, <i>S. aureus</i> arba visuomenėje įgyti <i>Enterococcus spp.</i> nesant pirminio židinio.
Mikroorganizmai, įrodantys IE (du ar daugiau teigiami kraujo pasėliai, imtis kas 12 val., arba visi trys teigiami pasėliai, kai tarp pirmo ir paskutinio pasėlio ėmimo praėjusi daugiau kaip 1 val.).
<i>Coxiella burnetii</i> viename pasėlyje arba I fazės IgG antikūnų titras daugiau kaip 1:800.
<b>2. Teigiami vaizdo tyrimų duomenys:</b>
Echokardiografija nustatyta IE požymių: vegetacijos, abscesas, pseudoaneurizma, intrakardinė fistulė, vožtuvo perforacija ar aneurizma, nauja protezo disfunkcija.
Nenormali ertmė apie protezą (> 3 mėn. po operacijos), nustatyta PET ar radiožymenų leukocitų SPECT-KT.
Fistulės apie vožtuvą nustatytos DKT.
Mažieji infekcinio endokardito kriterijai
1. Predispozicinė širdies liga ar intraveniniai narkotikai.
2. Karščiavimas (> 38° C).
3. Kraujagyslių pažeidimas, nustatyta tik vaizdo tyrimais: stambiųjų arterijų embolija, sepsinis plaučių infarktas, infekcinės (mikožinės) aneurizmos, intrakranijinės hemoragijos, junginės hemoragijos, Dženvėjaus dėmė.
4. Imuniniai reiškiniai: glomerulonefritas, Oslerio mazgeliai, Roto dėmės, reumatoidinis faktorius.
5. Mikrobiologiniai duomenys: teigiamas kraujo pasėlis, bet sukėlėjai neatitinka didžiųjų kriterijų.

#### Gydymas

Patogenezinis IE gydymas visada yra antimikrobinis, esant komplikuotai eigai ar tam tikroms ligos formoms svarstomas ir

chirurginis gydymas. Antimikrobinis gydymas IE atveju yra ilgas (> 4 savaites). Jei paciento būklė sunki ir negalima laukti iki kraujo pasėlių rezultatų, pradedamas empirinis antibakterinis gydymas (2 lentelė). Net ir skiriant empirinį gydymą patartina konsultuotis su klinikinio mikrobiologu [25].

2 lentelė. Empirinis IE antibakterinis gydymas [4].

Būklė	Antibiotikas	Dozė
Natyvinio vožtuvo IE ar vėlyvasis (> 12 mėn. po operacijos) protezuoto vožtuvo IE	Oksacilinas ar (flu)kloksacilinas ir ampicilinas, ir gentamicinas	12 g/p. i/v 4-6 k. 12 g/p. i/v 4-6 k. 3 mg/kg/p. i/v ar i/r 1 k.
	Vankomicinas ir gentamicinas	30-60 mg/kg/p. i/v 2-3 k. 3 mg/kg/p. i/v ar i/r 1 k.
Ankstyvas protezuoto vožtuvo (< 12 mėn.) ar su sveikatos priežiūra susijęs IE	Vankomicinas ir gentamicinas, ir rifampicinas	30 mg/kg/p. i/v 2 k. 3 mg/kg/p. i/v ar i/r 1 k. 900-1200 mg i/v/ ar gerti 2-3 k. (pradėti po 3-5 d. kai žinomas kraujo pasėlio atsakymas).

Dažniausių IE sukėlėjų antibakterinis gydymas skiriasi. Streptokokų sukeltas IE gydomas 4 savaites 1 antibiotiku arba 2 savaites dviejų antibiotikų junginiu. Skiriamas penicilinas G arba amoksicilinas, arba ceftriaksonas, norint sutrumpinti gydymo trukmę pridėdama gentamicinas ar netilmicinas. Jeigu pacientui iš ankščiau žinoma arba naujai pasireiškia alergija beta laktaminiam antibiotikams, gydymui skiriamas vankomicinas 4 savaitėms. Standartinės dozės gali būti didinamos priklausomai nuo ligos eigos sunkumo. Protezuoto vožtuvo IE gydomas 6 savaites. Gydymui skiriant gentamiciną ar vankomiciną svarbu stebėti inkstų funkciją dėl galimo nefrotoksinio poveikio. Jeigu įtariamos arba patvirtintos smegenų komplikacijos rekomenduojama gydymą pradėti ceftriaksonu [39–41].

Antibakterinis stafilokokinio IE gydymas priklauso nuo to ar sukėlėjas yra plazmą koaguliuojantis ar nekoaguliuojantis stafilokokas, ar IE yra natyvinio, ar protezuoto vožtuvo. Natyvinio vožtuvo IE sukeltas meticilinui jautrus *S. aureus* gydomas oksacilinu ar flukloksacilinu. Meticilinui atsparaus *S. aureus* sukeltas IE gydomas vankomicinu arba daptomicinu [42]. Protezuoto vožtuvo IE gydyti rekomenduojama pridėti rifampiciną po 3-5 dienų gydymo ir 2 savaitių aminoglikozido kursą. Stafilokokinio IE gydymas trunka 6 savaites.

Enterokokų sukeltas IE dažniausiai gydomas beta laktaminų antibiotikų ir aminoglikozidų deriniu [43]. Tačiau dažnai

enterokokai būna rezistentiški aminoglikozidams [44]. Šiuo atveju arba, kai pacientui yra per didelė nefrotoksiškumo ir hepatotoksiškumo rizika, pasirenkamas beta laktaminų antibiotikų ir ceftriaksono derinys, tačiau jis nevartojamas *E. faecium* sukeltam IE gydyti [45]. Taip pat enterokokų sukeltam IE gydyti gali būti vartojamas vankomicino ir gentamicino derinys. Gydymo trukmė 6 savaitės.

Dėl dažno HACEK bacilų rezistentiškumo beta laktaminiam antibiotikams pirmo pasirinkimo gydymas yra ceftriaksonas 4 savaites natyvinio vožtuvo IE ir 6 savaites protezuoto vožtuvo IE. Jei bakterijos neprodukuoja beta laktamazių, tada pasirinkimu gali būti ampicilinas su gentamicinu. Ciprofloksacinas yra mažiau validuotas gydymo metodas [46].

Grybų sukeltas IE yra didelės rizikos infekcija, nes šios rūšies endokarditas ypač linkęs komplikuohtis embolijomis. Šio IE mirštamumas labai didelis, todėl gydymui dažniausiai reikia kombinuoti antigrybelinį ir chirurginį gydymą [11,47,48]. Antigrybelinis gydymas *Candida* grupės grybams yra liposominis amfotericinas B su ar be flukocitosino arba echinokandido didelėmis dozėmis. *Aspergillus* grupei gydyti skiriamas varikonazolas kartu su echinokandidu ar amfotericinu B [11,48]. Ilgalaikiam gydymui dar skiriami peroraliniai azolai, kartais netgi visam gyvenimui [40,49].

Detalesnes antimikrobinio gydymo rekomendacijas su vaistų dozėmis galima rasti 2015 metais Europos kardiologų draugijos paskelbtose Infekcinio endokardito gairėse [4].

Šiais laikais 40-50% pacientų sergančių IE būna reikalingas chirurginis gydymas [50]. Kardiochirurgas turėtų būti kiekvienoje IE gydymo komandoje ir kuo anksčiau apžiūrėti pacientą bei spręsti dėl jo chirurginio gydymo. Taip gali būti gydoma vožtuvo destrukcija, persistuojanti infekcija ar aplinkvožtuvinis infekcijos plitimas [51,52]. 2017 metais Amerikos širdies asociacijos ir Amerikos kardiologijos kolegijos išleistose Vožtuvinių širdies ligų gairėse, ankstyva operacija (pirminio hospitalizavimo metu) rekomenduojama aortos ar mitralinio vožtuvo infekcijoms su sunkia vožtuvo destrukcija ar fistule sukeliančia širdies nepakankamumą; su prievožtuvine grybeline infekcija, esant širdies blokui, abscesui ar destrukciniams pažeidimams, tokiems kaip perforavusi burė; endokarditui sukeltam grybų, daugeliui antibiotikų rezistiškų mikroorganizmų (angl. multidrug-resistant), arba kai infekcija nereaguoja į gydymą antibiotikais po 5-7 dienų ar protezuoto vožtuvo endokardito sukkelto stafilokoko ar ne HACEK grupės bakterijų; esant didelių vegetacijų su jau įvykusiomis embolinėmis komplikacijomis ar esant labai didelėms vegetacijoms (> 10 mm) [4,53]. Operacijos nukėlimas iki pilno antibiotikoterapijos kurso baigimo asocijuojamas su didesniu mirtingumu, embolinių komplikacijų tikimybe sekant pacientus 5 metus po IE [54]. Kai įmanoma, chirurginis gydymas susideda iš vožtuvo taisymo ir paravalvulinės infekcijos gydymo, jei vožtuvas yra itin pažeistas, kartais reikalingas vožtuvo protezavimas. Vožtuvo taisymas siejamas su mažesne pakartotinės operacijos ir širdies stimulatoriaus implantavimo rizika nei vožtuvo protezavimas, metanalizėje, kurioje buvo tiriama triburio vožtuvu infekciniu endokarditu sirgę pacientai [55]. Pacientams su implantuotais kardiologiniais prietaisais ir IE dažniausiai prireikia chirurgų pagalbos, nes reikia pašalinti prietaisus. Po prietaisų pašalinimo reikalinga ilgalaikė antibiotikoterapija [4,53]. Prieš prietaiso reimplantaciją turi būti nustatytas neigiamas kraujo pasėlis bent 72 val. [56].

## Profilaktika

Šiuo metu antibiotikų profilaktika (2 g amoksicilino arba 600 mg klindamicino gerti ar į veną 30-60 min. prieš procedūrą) skiriama tik prieš didelės rizikos odontologines procedūras (gleivinės ir periapikaliųjų audinių sričių ar burnos gleivinės perforaciją). Profilaktika skiriama tik didelės rizikos pacientams – kurie turi protezuotų širdies vožtuvų, ar po jų plastikos žiedu, yra persirgę IE, kai kurių įgimtų širdies ydų atvejais, šiai grupei taip pat priskirti ir pacientai po širdies transplantacijos. Šios rekomendacijos gan kotroversiškos, 2015 metais ESC išleistose gairėse turi tik IIa C lygį. 2017 metais atliktoje metaanalizėje pastebima, kad nėra aišku ar antibiotikų profilaktika sumažina būtent IE ar poprocedūrinės bakteremijos dažnį [57]. Reikalingi detalesni tyrimai dėl antibiotikų naudojimo profilaktikai norint išvengti IE.

Reikia paminėti, kad prieš implantuojant elektrinį širdies stimulatorių ar kardioverterį defibriliatorių taip pat profilaktiškai skiriama antibiotikų (cefazolino 1 g dozė į veną prieš procedūrą ir antra dozė po 8 val., jeigu procedūra truko ilgiau nei 2 valandas). Ši rekomendacija jau turi IB lygį ESC gairėse [4].

## Išvados

Infekcinio endokardito etiologija pastaruoju metu keičiasi, streptokokus pakeitė stafilokokai, kaip dažniausi IE sukėlėjai. Vis dažniau naudojami branduolinės medicinos ir kiti tyrimai infekcinio endokardito diagnostikoje, bet echokardiografija ir kraujo pasėlio tyrimas išlieka pagrindiniais diagnostikos metodais. Reikia tolimesnių mokslinių tyrimų siekiant įtraukti naujausius tyrimo metodus į diagnostikos algoritmus, kuriais būtų patogiau naudotis gydantiems gydytojams. Infekcinio endokardito patogenezinis gydymas yra antimikrobinis, šis gydymas trunka gan ilgai, iki 6 savaičių. Ankstyva, pirmo hospitalizavimo metu, chirurginė intervencija mažina mirštamumą nuo patologijos ir jau yra rekomenduojama visose gairėse.



Profilaktika taikoma tik didelės rizikos pacientams. Detalesni tyrimai apie ligą ir jos profilaktiką dar vis yra reikalingi.

### Literatūros šaltiniai

1. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet Lond Engl*. 2012 m. kovo 10 d.;379(9819):965–75.
2. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, ir kt. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009 m. kovo 9 d.;169(5):463–73.
3. Benziger CP, Stout K, Zaragoza-Macias E, Bertozzi-Villa A, Flaxman AD. Projected growth of the adult congenital heart disease population in the United States to 2050: an integrative systems modeling approach. *Popul Health Metr*. 2015 m.;13:29.
4. Lancellotti P, Bongiorni MG, Casalta J-P, Zotti FD, Dulgheru R, Khoury GE, ir kt. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). :54.
5. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, ir kt. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2000 m. balandžio;30(4):633–8.
6. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-Negative Staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. 2014 m. spalio;27(4):870–926.
7. Chu VH, Woods CW, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Pappas PA, ir kt. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 m. sausio 15 d.;46(2):232–42.
8. Yew HS, Murdoch DR. Global trends in infective endocarditis epidemiology. *Curr Infect Dis Rep*. 2012 m. rugpjūčio;14(4):367–72.
9. Nigo M, Munita JM, Arias CA, Murray BE. What's New in the Treatment of Enterococcal Endocarditis? *Curr Infect Dis Rep*. 2014 m. spalio;16(10):431.
10. Revest M, Egmann G, Cattoir V, Tattevin P. HACEK endocarditis: state-of-the-art. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016 m.;14(5):523–30.
11. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 m. spalio;44(4):290–4.
12. Baddley JW, Benjamin DK, Patel M, Miró J, Athan E, Barsic B, ir kt. Candida infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2008 m. liepos;27(7):519–29.
13. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*. 2008 m. birželio 17 d.;117(24):3118–25.
14. Werdan K, Dietz S, Löffler B, Niemann S, Bushnaq H, Silber R-E, ir kt. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol*. 2014 m. sausio;11(1):35–50.
15. Widmer E, Que Y-A, Entenza JM, Moreillon P. New concepts in the pathophysiology of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2006 m. birželio;8(4):271–9.
16. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet Lond Engl*. 2016 m. vasario 27 d.;387(10021):882–93.
17. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi M-F, Barsic B, Bouza E, ir kt. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study.

- Arch Intern Med. 2008 m. spalio 27 d.;168(19):2095–103.
18. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines. Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002 m. birželio;16(2):507–21, xii.
  19. Chavin HC, Sierra M, Vicente L, Chiaradia VI, De Rosa G, Pisarevsky AA. Bartonella endocarditis associated with glomerulonephritis and neuroretinitis. *Medicina (Mex).* 2020 m.;80(2):177–80.
  20. 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 m. kovo;96(3):200–9.
  21. Thuny F, Di Salvo G, Disalvo G, Belliard O, Avierinos J-F, Pergola V, ir kt. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation.* 2005 m. liepos 5 d.;112(1):69–75.
  22. Hubers SA, DeSimone DC, Gersh BJ, Anavekar NS. Infective Endocarditis: A Contemporary Review. *Mayo Clin Proc.* 2020 m. gegužės;95(5):982–97.
  23. La Scola B, Raoult D. Direct identification of bacteria in positive blood culture bottles by matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry. *PloS One.* 2009 m. lapkričio 25 d.;4(11):e8041.
  24. Fournier P-E, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta J-P, Arzouni J-P, ir kt. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2010 m. liepos 15 d.;51(2):131–40.
  25. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, ir kt. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2015 m. spalio 13 d.;132(15):1435–86.
  26. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Vilacosta I, Zamorano JL, Sicari R. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. :18.
  27. Hansalia S, Biswas M, Dutta R, Hage FG, Hsiung MC, Nanda NC, ir kt. The value of live/real time three-dimensional transesophageal echocardiography in the assessment of valvular vegetations. *Echocardiogr Mt Kisco N.* 2009 m. lapkričio;26(10):1264–73.
  28. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, Schertler T, Bonatti J, Scheffel H, ir kt. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol.* 2009 m. vasario 3 d.;53(5):436–44.
  29. Kim I-C, Chang S, Hong G-R, Lee SH, Lee S, Ha J-W, ir kt. Comparison of Cardiac Computed Tomography With Transesophageal Echocardiography for Identifying Vegetation and Intracardiac Complications in Patients With Infective Endocarditis in the Era of 3-Dimensional Images. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018 m.;11(3):e006986.
  30. Goddard AJP, Tan G, Becker J. Computed tomography angiography for the detection and characterization of intra-cranial aneurysms: current status. *Clin Radiol.* 2005 m. gruodžio;60(12):1221–36.
  31. Hess A, Klein I, Jung B, Lavallée P, Ilic-Habensus E, Dornic Q, ir kt. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 m. rugpjūčio;34(8):1579–84.
  32. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, Messika-Zeitoun D, Alexandra JF, Mourvillier B, ir kt. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging.

- Cerebrovasc Dis Basel Switz. 2013 m.;35(4):327–36.
33. Jung B, Klein I, Mourvillier B, Olivot J-M, Détaint D, Longuet P, ir kt. Respective effects of early cerebral and abdominal magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012 m. rugpjūčio;13(8):703–10.
  34. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonnier L, ir kt. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol*. 2013 m. birželio 11 d.;61(23):2374–82.
  35. Mahmood M, Kendi AT, Ajmal S, Farid S, O'Horo JC, Chareonthaitawee P, ir kt. Meta-analysis of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2019 m.;26(3):922–35.
  36. Rouzet F, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, ir kt. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2014 m. gruodžio;55(12):1980–5.
  37. Bouter C, Meller B, Sahlmann CO, Meller J. 99mTc-Besilesomab-SPECT/CT in Infectious Endocarditis: Upgrade of a Forgotten Method? *Front Med*. 2019 m.;6:40.
  38. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods M-C. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J*. 2007 m. lapkričio;154(5):923–8.
  39. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, ir kt. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. 2009 m. spalio;30(19):2369–413.
  40. Gould FK, Denning DW, Elliott TSJ, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, ir kt. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012 m. vasario;67(2):269–89.
  41. Westling K, Aufwerber E, Ekdahl C, Friman G, Gårdlund B, Julander I, ir kt. Swedish guidelines for diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Scand J Infect Dis*. 2007 m.;39(11–12):929–46.
  42. Carugati M, Bayer AS, Miró JM, Park LP, Guimarães AC, Skoutelis A, ir kt. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 m. gruodžio;57(12):6213–22.
  43. Le T, Bayer AS. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2003 m. kovo 1 d.;36(5):615–21.
  44. Reynolds R. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother*. 2004 m. balandžio 29 d.;53(6):1018–32.
  45. Gavaldà J, Len O, Miró JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A, ir kt. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med*. 2007 m. balandžio 17 d.;146(8):574–9.
  46. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus*

- actinomycetemcomitans endocarditis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 m. vasario;10(2):98–118.
47. Kalokhe AS, Roupheal N, El Chami MF, Workowski KA, Ganesh G, Jacob JT. Aspergillus endocarditis: a review of the literature. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2010 m. gruodžio;14(12):e1040-1047.
  48. Smego RA, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of Candida endocarditis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2011 m. liepos;90(4):237–49.
  49. Lye DCB, 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2005 m. lapkričio;24(11):753–5.
  50. Prendergast BD, Tornos P. Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation.* 2010 m. kovo 9 d.;121(9):1141–52.
  51. Ferrera C, Vilacosta I, Fernández C, López J, Sarriá C, Olmos C, ir kt. Early surgery for acute-onset infective endocarditis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2018 m. gruodžio 1 d.;54(6):1060–6.
  52. Liang F, Song B, Liu R, Yang L, Tang H, Li Y. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016 m. kovo;22(3):336–45.
  53. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, ir kt. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Prieiga per internetą]. 2017 m. birželio 20 d. [žiūrėta 2020 m. gruodžio 16 d.];135(25). Adresas: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000503>
  54. Kang D-H, Lee S, Kim Y-J, Kim S-H, Kim D-H, Yun S-C, ir kt. Long-Term Results of Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis Trial. *Korean Circ J.* 2016 m. lapkričio;46(6):846–50.
  55. Yanagawa B, Elbatarny M, Verma S, Hill S, Mazine A, Puskas JD, ir kt. Surgical Management of Tricuspid Valve Infective Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2018 m. rugsėjo;106(3):708–14.
  56. Manolis AS, Melita H. Managing infected cardiovascular implantable electronic devices. *Continn Cardiol Educ.* 2016 m. gruodžio;2(4):182–91.
  57. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, Onakpoya I, Chambers JB, Dayer M, ir kt. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc.* 2017 m. birželio;103(12):937–44.