

УДК [616.126-002+616.13-002]-022-085

Новые достижения в лечении инфекционного эндокардита и инфекционного кардиоваскулита

Э. Гутщик

Кафедра микробиологии полости рта, факультет медицинских служб, Школа стоматологии, Копенгагенский университет, Дания

Переведена и печатается с согласия автора и редакции журнала "International Journal of Antimicrobial Agents" 1999; 13:79-92

В последние 100 лет значительно изменилось естественное течение инфекционного эндокардита. Это обстоятельство обусловлено изменениями демографических факторов и частоты проявлений так называемых диагностических симптомов. Наряду с указанными изменениями и улучшением диагностики врачи сталкиваются с новыми трудностями, прежде всего с необходимостью более точного определения кардиоваскулярных инфекций и уровня заболеваемости.

Нозокомиальные эндокардиты, их диагностика и лечение приобретают все большее значение в связи с оперативными вмешательствами на клапанах сердца, использованием искусственных водителей ритма и широкого спектра других искусственных материалов. Благодаря новым технологическим достижениям, включающим новые типы искусственных клапанов и применение гомотрансплантантов или проведение операции Росса (Ross), представляется возможность оптимального решения в каждом конкретном случае.

Антибиотикотерапия инфекционного эндокардита основана в большей мере на нашем понимании патогенеза инфекции и эффективности антибиотиков, продемонстрированной в экспериментальных моделях эндокардита у животных. Однако рекомендации по моно- и комбинированной терапии или режимах дозирования антибиотиков являются в основном мнениями экспертов, не всегда подкрепленными экспериментальными или клиническими доказательствами. Типичный пример этому – рекомендация введения суточной дозы гентамицина в два приема при лечении стрептококкового эндокардита. Тем не менее позиция автора заключается в поддержке идеи о необходимости и целесообразности разработки несложных, доступных при работе диагностических и лечебных режимов, что будет способствовать более широкому внедрению их в практику.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, терапия, бактериальная инфекция, кардиоваскулит.

New developments in the treatment of infective endocarditis infective cardiovascularitis

E. Gutschik

Department of Oral Microbiology, Faculty of Health Services, school of Dentistry, University of Copenhagen, Denmark
Translated and reprinted with permission from "International Journal of Antimicrobial Agents" 1999; 13:79-92

The natural history of infective endocarditis has undergone remarkable changes over the past 100

Контактный адрес:

Erno Gutschik

Department of Oral Microbiology, Faculty of Health Services,

school of Dentistry,

University of Copenhagen, norre Alle 20, DK-2200

Copenhagen, Denmark

Тел.: +45-35-313404

Факс: +45-35-3133962

Эл. почта: erno-gutschik@inet.uni2.dk

years as regards both the demographic characteristics of the disease and changes in the incidence of the so-called diagnostic signs. Alongside these changes and the development of new and better diagnostic tools and criteria, we are also facing new problems with the precise definition of cardiovascular infections and calculation of the incidence of the disease.

Nosocomial endocarditis presents an emerging problem of diagnosis and treatment after heart

valve surgery, with pace-maker catheters, defibrillators and a very large variety of foreign materials used in connection with heart valve surgery. New technological progress including new types of prosthetic valves and use of homografts or the Ross operation will give a greater possibility of choosing the best solution in a particular case. Antimicrobial chemotherapy is mainly based on our understanding of the pathophysiology of the disease and efficacy of the antibiotics achieved in an experimental animal model of endocarditis. Important recommendations of single or combined drug therapy or

the dosing regimens of antibiotics are still an expression of expert opinion not always supported by experimental or clinical proof. A typical example is the recommendation of two divided doses of gentamycin for treatment of streptococcal endocarditis. Nevertheless, it is the author's opinion that the development of uncomplicated, easy to handle diagnostic and treatment regimens are justified in order to achieve better compliance with these recommendations.

Key words: Infective endocarditis, treatment, bacterial infection, cardiovascularitis.

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) является бактериальной инфекцией с тяжелым клиническим течением, заканчивающимся фатально без лечения, и летальностью 15–40%, несмотря на усилия опытных клиницистов и хирургов. ИЭ обычно описывают как инфекцию эндокарда, а термин ИЭ стали использовать с 1966 г. [1–4]. Естественное развитие ИЭ в XX веке значительно изменилось.

Доантибиотическая эра. В этот период описано естественное течение заболевания и разработана терминология, отражавшая его клинические симптомы – от постановки диагноза до летального исхода. Предложено деление ИЭ на острый, подострый и хронический [5].

Ранняя постантибиотическая эра (1940–1960). Значительно изменились заболеваемость, средний возраст пациентов, страдающих ИЭ, предрасполагающие повреждения сердца и спектр возбудителей. Позднее резко уменьшилась частота проявлений периферических диагностических признаков, таких, как узелки Ослера, петехии, кровоизлияния в ногтевое ложе и макулезная сыпь (повреждения Janeway). Детально описаны эпидемиология, демография и патофизиология ИЭ естественных клапанов.

Поздняя постантибиотическая эра (с 60-х годов), внедрение современных подходов к диагностике и лечению ИЭ. Появление операций на открытом сердце, впервые выполненной у пациента с грибковым эндокардитом в 1961 г. [6], значительно расширило терапевтические возможности наряду с внедрением в практику ультразвуковой диагностики. Изменяющаяся клиническая картина заболевания и стремление к раннему выявлению ИЭ в целях улучшения прогноза предопределили необходимость введения строгих диагностических критериев, впервые предложенных С.Ф. von Reun [7] и позднее D.T. Durack [8].

В связи с хирургическими вмешательствами на открытом сердце, использованием искусственных водителей ритма, разнообразных искусственных шовных материалов, механических и биологических сердечных клапанов, гомо- и аутотрансплантатов, а также пересадки сердца была поднята проблема нозокомиальных эндокардитов. Описанные изменения показали недостаточность прежнего определения ИЭ. Очагом инфекции теперь могут быть не только эндокард [5] или эндотелий, как это было описано ранее. Замороженные аллотрансплантаты сердечных клапанов и искусственные биоклапаны (гомотрансплантаты) не покрываются эндотелием *in vivo* [9, 10].

Общепризнанные в настоящее время критерии эндокардита, предложенные Duke [8], описывают внутрисердечные абсцессы, псевдоаневризмы или частичное появление трещин искусственного клапана в качестве основных критериев заболевания. Было предложено название "*инфекционный кардиоваскулит*" (ИКВ), поскольку этот термин отражает современную концепцию заболевания и включает в себя инфекцию артериовенозного и артериоартериального шунтов (например, открытый артериальный проток) или инфекцию при коарктации аорты, которые, по существу, не могут быть отнесены к эндокардиту.

Режимы дозирования антибиотиков

Оптимальный режим дозирования антибактериальных препаратов у пациентов с ИЭ пока не установлен. Цель антибиотикотерапии – создать эффективный уровень антибиотика в очаге инфекции и максимально увеличить длительность контакта микроорганизмов с лекарственным средством. Остается спорной и клиническая значимость многочисленных *in vitro* исследований, таких, как определение *минимальной подавляющей концентрации* (МПК), *минимальной бактерицидной концентрации* (МБК), кривых гибели микроорганизмов, вы-

явления синергизма антибиотиков и *постантибиотического эффекта* (ПАЭ).

Для исследования проникновения антибиотиков в вегетации были предложены *in vivo* модели, некоторые из них, например ауторадиографический метод А.С. Sremieux и С. Carbon [11], позволили изучить характер проникновения антибактериальных средств на периферию и в центры тромбов. Экспериментальные модели эндокардитов у животных оказались чрезвычайно полезными при оценке некоторых принципов терапии [12, 13]. Однако даже при использовании современных контролируемых компьютером профилей симулированной человеческой сыворотки в этих моделях [14] возникают значительные трудности при экстраполяции полученных данных в клинику.

Режимы дозирования β-лактамов антибиотиков. В соответствии с современными рекомендациями у пациентов с ИЭ, вызванными чувствительными к пенициллину микроорганизмами, следует использовать бензилпенициллин в дозах от 4–6 до 20–30 млн ЕД/сут в 4 равных введениях [15].

Последние рекомендации рабочей группы *Британского общества по антимикробной химиотерапии* (БОАХ) предписывают 6 равных внутривенных болюсных введений [16], а рабочая группа по ИЭ *Международного общества по химиотерапии* (МОХ) рекомендует постоянное введение – внутривенное или в эквивалентно разделенных дозах без указания интервала дозирования [17]. По мнению автора, следует ограничиться 8–20 млн ЕД пенициллина в сутки в 4–6 равных введениях, оставив более высокие дозы для лечения энтерококковых ИЭ и эндокардитов, обусловленных микроорганизмами со сниженной чувствительностью. Постоянное внутривенное введение антибиотика следует проводить только при особых обстоятельствах – выделении "трудных для лечения" микроорганизмов.

Цефтриаксон имеет прекрасные фармакокинетические свойства для лечения неэнтерококковых стрептококковых эндокардитов [18]. По эффективности он сравним с пенициллином, что было показано в экспериментальных моделях *in vitro* и клинических исследованиях [19]. Общепринятым считается однократное внутривенное или внутримышечное введение суточной дозы (2 г) цефтриаксона [17, 19]. Следует отметить, что внутримышечно цефтриаксон необходимо вводить в виде двух отдельных инъекций по 1 г [20].

Режимы дозирования ванкомицина или тейкопланина. Ванкомицин обычно вводится в дозе 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 введения, чтобы промежуточная сывороточная концентрация составля-

ла 10–15 мг/л для обеспечения оптимальной эффективности [16, 17]. Тейкопланин является привлекательным антибиотиком для лечения ИЭ, так как его можно вводить один раз в сутки. Однако при проспективном клиническом исследовании тейкопланина при ИЭ часто эффект не достигался. Это обусловило преждевременное прекращение исследования [21] в связи с неадекватностью доз.

Одно из объяснений, полученных в многоцентровом скандинавском исследовании, заключалось в том, что стабильно равновесная концентрация тейкопланина в сыворотке достигалась лишь через неделю [22]. Для исключения этого обстоятельства рекомендуется первые 9 доз вводить по 10 мг/кг внутривенно каждые 12 ч, а затем по 10 мг/кг/сут внутривенно или внутримышечно однократно [17].

Режимы дозирования аминогликозидов в комбинации с β-лактамами, ванкомицином или тейкопланином. В 1993 г. J.M. Prins и соавт. [23] сообщили о превосходстве эффекта однократного введения гентамицина по сравнению с дробным введением, что было подтверждено в ряде публикаций [24]. Однако инфицированные вегетации представляют собой особое микробное сообщество, в котором у огромной массы бактерий снижена метаболическая активность.

Ауторадиографические исследования показали гомогенное распределение аминогликозидов в вегетациях [25]. Однако в исследовании с помощью интегративной компьютеризированной модели у кроликов было продемонстрировано, что превышающие МБК уровни амикацина в вегетациях достигались только при дозах в 2–4 раза выше рекомендуемых [26]. Представленные данные подтверждают целесообразность однократного режима дозирования высоких доз аминогликозидов.

С другой стороны, исследование у кроликов с использованием профилей амикацина в симулированной сыворотке человека при однократном и 3-кратном режимах дозирования показало одинаковую эффективность обоих режимов [27]. Эти результаты, однако, подходят только для монотерапии аминогликозидами, что крайне редко встречается при лечении ИЭ.

В табл. 1 обобщены клинические и экспериментальные данные по однократному или дробному дозированию аминогликозидов в комбинации с другим антибиотиком. Проведено только 2 проспективных несравнительных клинических исследования [28, 29] по однократному введению суточной дозы аминогликозидов.

Сравнительные исследования 3-кратного и однократного режимов дозирования на моделях энте-

Таблица 1. Дозирование аминогликозидов (АГ): клинические и экспериментальные данные по однократному или многократному дозированию с рекомендациями интервала между дозами

Исследования	Дозирование АГ при стрептококковых или стафилококковых эндокардитах		
	Однократно	Два раза в сутки	Три раза в сутки
Клинические	Цефтриаксон + нетилмицин при ИЭ, вызванных зелеными стрептококками [28] Цефтриаксон + гентамицин [29]	Не исследовались	Не исследовались
Модели экспериментальных ИЭ у животных	Цефтриаксон + нетилмицин при ИЭ, вызванных зелеными стрептококками [33] Цефтриаксон + гентамицин и прокаин пенициллин + гентамицин [32]	Не исследовались	Пенициллин + нетилмицин при ИЭ, вызванных <i>E. faecalis</i> [30] Пенициллин + тобрамицин при ИЭ, вызванных <i>S. adjacens</i> [31]
Рекомендации рабочей группы по ИЭ МОХ* [17, 29, 79]	Рекомендовано при ИЭ, вызванных зелеными стрептококками	Не исследовались	Рекомендовано при ИЭ, вызванных энтерококками и стафилококками
Рекомендации рабочей группы БОАХ** [16]	Не рекомендовано	Рекомендовано при ИЭ, вызванных зелеными стрептококками или энтерококками	Рекомендовано при ИЭ, вызванных стафилококками

*Международное общество по химиотерапии.

**Британское общество по антимикробной химиотерапии.

рококкового ИЭ у кроликов продемонстрировало преимущество дробного введения [30]. Не выявлено различий между 3-кратным и однократным введениями в экспериментальной модели ИЭ, вызванных *Streptococcus adjacens* [31] и *Streptococcus sanguis* [32]. Авторы исследования профилей цефтриаксона и гентамицина в симулированной сыворотке человека [33] рекомендуют однократный режим дозирования аминогликозидов, но при этом надо отметить, что исследовался только однократный режим.

На основании экспериментальных моделей у животных (кроликов и крыс) трудно оценить различные режимы дозирования в связи с очень коротким периодом полувыведения этих антибиотиков у мелких животных [34, 35].

Таким образом, можно заключить, что пока отсутствуют клинические или экспериментальные подтверждения, необходимые для рекомендации однократного [17] режима дозирования. Более того, рекомендации по использованию аминогликозидов в виде 2 равных введений как при стрептококковых, так и при стафилококковых ИЭ также имеют спекулятивный характер (табл. 1) [16]. Отличительные особенности вегетаций с отсутствием в них фагоцитирующих клеток и высокой плотностью бактерий в состоянии сниженной метаболической активности объясняет отсутствие ПАЭ *in vivo* [36, 37]. Это заключение подтверждает обоснованность дробного введения аминогликозидов.

Комбинированная терапия инфекционного эндокардита, вызванного стрептококками, энтерококками и стафилококками

Большинство пациентов с ИЭ получает комбинированную антибактериальную терапию, хотя существуют доказательства того, что бензилпенициллин [15] (или цефтриаксон) [19] и полусинтетические пенициллины, устойчивые к действию β -лактамаз, являются достаточно эффективными препаратами для монотерапии стрептококковых и стафилококковых эндокардитов. Однако при лечении ИЭ эти и другие антибиотики комбинируются с гентамицином или значительно реже с рифампицином, фузидиевой кислотой или цiproфлоксацином.

Пенициллин + гентамицин и другие комбинации β -лактамов + гентамицин. *In vitro* и *in vivo* синергизм этих комбинаций хорошо доказан при стрептококковых [38] и энтерококковых [15, 39] ИЭ. Из всех аминогликозидов гентамицин обладает наибольшим потенциальным синергизмом с пенициллином и другими β -лактамами антибиотиками [39]. Это синергическое действие, заключающееся в быстром и массивном разрушении бактерий, дает возможность проводить короткие 2-недельные курсы антибактериальной терапии стрептококковых эндокардитов, вызванных чувствительными к пенициллину и цефтриаксону штаммами (табл. 2, 3). Эффективность и безопасность такой терапии подтверждена в нескольких клинических исследованиях [28, 38, 40].

Толерантность стрептококков является феноменом, при котором МБК антибиотика превышает МПК в 10 и более раз. Однако в связи с отсутствием доказательств какого-либо клинического значения этого явления [15] не рекомендуется проводить рутинное определение МБК [41]. С другой стороны, зеленеющие стрептококки с повышенными питательными потребностями (*Abiotrophia* spp.), составляющие 5–10% всех зеленеющих стрептококков, плохо эрадируются при монотерапии пенициллином [15], и поэтому в данном случае рекомендуется продолжительная терапия комбинацией пенициллина и гентамицина (табл. 2) [17].

Энтерококки универсально толерантны или умеренно резистентны к пенициллину, и монотерапия пенициллином приводит к неприемлемо высокой частоте рецидивов [42]. Так, монотерапия пенициллином была эффективной только у 39% пациентов, что совпадает с результатами, полученными E. Gutschik и соавт. при экспериментальных энтерококковых моделях эндокардитов без применения катетеров. При этом антибиотикотерапию проводили в течение 4 нед с последующим 4–6-недельным наблюдением для регистрации рецидивов [43].

В этой модели 37 и 39% кроликов было излечено соответственно низкими и высокими дозами пенициллина, и все животные – при использовании комбинации пенициллина и стрептомицина [44] или пенициллина и гентамицина [45]. Несмотря на то что бактерицидная активность ампициллина в 2 раза превышает таковую пенициллина в отношении *Enterococcus faecalis* [46], автор отдает предпочтение пенициллину (табл. 2), так как более высокая концентрация пенициллина в сыворотке компенсирует различия в активности и предупреждает появление “ампициллиновой” сыпи при длительном лечении. Благодаря исследованиям W.R. Wilson и соавт. [47, 48] общепризнанным является использование низких доз гентамицина (3 мг/кг/сут) [15, 16].

Длительность терапии обычно составляет по меньшей мере 4 нед [16, 17], хотя этот принцип недавно был подвергнут сомнению [49]. Автор считает, что следует рутинно использовать 4–6-недельную комбинированную терапию (табл. 2) и 6-недельную – в осложненных случаях, у пациентов с симптомами, сохраняющимися на протяжении более 3 мес [50], а также при эндокардите искусственных клапанов.

При выявлении высокого уровня устойчивости к гентамицину (МПК ≥ 500 мг/л) следует определять чувствительность к другим аминогликозидам, однако терапия во многих случаях остается эмпирической, как описано G.M. Eliopoulos [51].

Лечение стафилококкового эндокардита комбинацией β -лактамазоустойчивого пенициллина (например оксациллина) с гентамицином в течение первой недели (табл. 2) основано на исследованиях, показавших более быструю эрадикацию стафилококков в крови и сокращение сроков стерилизации крови на несколько дней. Однако при этом не снижалась летальность или отсутствовала необходимость в хирургическом лечении [52]. Важно отметить, что нет экспериментальных или клинических доказательств, подтверждающих целесообразность однократного или дробного введения гентамицина. Это объясняет, почему L.A. Mortara и A.S. Bayer рекомендуют вводить суточную дозу в 2 инъекциях [53], БОАХ – в 3, а МОХ вообще не указывает интервал дозирования (табл. 1).

Следует ли отдавать предпочтение рифампицину или фузидиевой кислоте при комбинированной терапии? Фузидиевая кислота была разработана Leo Laboratories в Копенгагене (Дания) [52] в 1962 г. Однако, несмотря на то что фузидиевая кислота использовалась более 35 лет для лечения стафилококковых инфекций, отсутствуют доказательства ее эффективности при лечении эндокардитов или стафилококковой септицемии.

Фузидиевая кислота и рифампицин всегда рекомендуются для использования в комбинации с другим препаратом, активным в отношении стафилококков. К сожалению, отсутствуют клинические исследования, которые бы показали преимущество комбинаций β -лактамов и фузидиевой кислоты. Необходимо провести проспективные клинические сравнительные исследования эффективности стандартного антистафилококкового антибиотика и его комбинации с фузидиевой кислотой.

Имеется лишь несколько экспериментальных исследований. Все они с отрицательными результатами: нет эффектов в экспериментальной модели эндокардита [55] и в модели внутримышечной стафилококковой инфекции у мышей [56], не установлены эрадикация внутриклеточных стафилококков при монотерапии и при различных комбинациях [57] и потенцирование внутриклеточного уничтожения стафилококков при использовании диклоксациллина [58]. Отсутствие строгих контролируемых клинических и экспериментальных исследований частично объясняется отсутствием разрешения на продажу этого препарата в США.

С другой стороны, недавно было обращено большое внимание на рифампицин в связи с его потенциальной ролью при имплантатассоциированных стафилококковых инфекциях с сохранением постоянного искусственного материала [59, 60]. Он также описывается как наиболее активный антистафи-

Таблица 2. Выбор антибактериальной терапии стрептококковых, энтерококковых или стафилококковых эндокардитов (рекомендации автора)

Зеленящие и другие стрептококки	
Высокочувствительные к пенициллину штаммы (МПК ≤ 0,1 мг/л)	
Первый выбор	Бензилпенициллин – 12–20 млн ЕД/сут внутривенно в 4–6 введений (4 нед) + гентамицин – 3 мг/кг/сут внутривенно в 2 введения (2 нед)
Второй выбор	Бензилпенициллин (2 нед) + гентамицин (2 нед). Дозы см. выше. Показания для назначения см. в табл. 3.
Третий выбор (аллергия на пенициллин)	Цефтриаксон – 2 г/сут внутривенно однократно (4 нед) + гентамицин – 3 мг/кг/сут внутривенно в 2 введения (2 нед)
Четвертый выбор (аллергия на цефалоспорины)	Ванкомицин – 30 мг/кг/сут внутривенно в 2 введения (4 нед). Данные о необходимости добавления аминогликозида недостаточны
Сниженная чувствительность к пенициллину (0,1 мг/л < МПК ≤ 0,5 мг/л) или пациенты с искусственными клапанами сердца	
	Бензилпенициллин (4 нед) + гентамицин (2 нед) или цефтриаксон (4 нед) + гентамицин (2 нед), или монотерапия ванкомицином (4 нед)
Сниженная чувствительность к пенициллину (МПК > 0,5 мг/л). Эндокардит искусственных клапанов, вызванный микроорганизмами с МПК пенициллина > 0,1 мг/л, или зеленящие стрептококки с повышенной питательной потребностью	
	Схемы, рекомендованные для лечения энтерококковых эндокардитов
Энтерококки	
	Если штамм устойчив к пенициллину (МПК > 8 мг/л), ванкомицину или тейкопланину (МПК > 4 мг/л) или высокоустойчив к гентамицину (МПК ≥ 500 мг/л), то следует обсудить со специалистом по клинической микробиологии альтернативные схемы антибиотикотерапии. При неэффективности терапии рассмотреть целесообразность хирургического вмешательства
Первый выбор	Бензилпенициллин – 12–24 млн ЕД/сут внутривенно в 4–6 введений (4–6 нед) + гентамицин – 3 мг/кг/сут внутривенно в 2 введения (4–6 нед)
Второй выбор	Ванкомицин (дозы см. выше) или тейкопланин 10 мг/кг внутривенно каждые 12 ч (9 доз), затем 10 мг/кг/сут внутривенно (4–6 нед) + гентамицин (дозы см. выше) 4–6 нед
Стафилококки	
Эндокардит левых отделов сердца	
Первый выбор	Пенициллин, устойчивый к действию β-лактамаз, например оксациллин (4–6 нед) + гентамицин 3 мг/кг/сут внутривенно в 2 введения (1 нед). Добавить рифампицин – 600 мг/сут в 2 приема (4 нед) при наличии абсцессов или метастатических очагов
Второй выбор	Ванкомицин (дозу см. выше) 4–6 недель + гентамицин (дозу см. выше) 1 нед. Добавить рифампицин (дозу см. выше) 4–6 нед при наличии абсцессов или метастатических очагов
Эндокардит правых отделов сердца	
Первый выбор	Пенициллин, устойчивый к действию β-лактамаз, например оксациллин (2 нед), внутривенно + гентамицин (дозу см. выше). Добавить рифампицин (2 нед) при наличии абсцессов или метастатических очагов
Второй выбор	Ципрофлоксацин – 750 мг 2 раза в сутки внутрь + рифампицин – 300 мг 2 раза в сутки (4 нед)
Комментарии	Эндокардит, вызванный MRSA, следует лечить ванкомицином (4–6 нед) + гентамицин (1 нед). В качестве альтернативы можно использовать комбинацию ванкомицина и рифампицина (4–6 нед). По мнению автора, тейкопланин не может использоваться в качестве надежной альтернативы ванкомицину. Эндокардит, вызванный MRSA, особенно при поражении искусственных клапанов, является относительным показанием к хирургическому лечению

лококковый антибиотик *in vitro* и при внутриклеточных стафилококковых инфекциях [61, 62], эффективный в экспериментальных моделях эндокардита [63].

Фактором риска при терапии рифампицином является высокая вероятность развития устойчивости к нему [64], что может ограничить использова-

ние препарата для стартовой эмпирической терапии эндокардита или в качестве профилактического антибиотика. Однако, по данным O. Scheel и соавт. [65], подавляющее большинство метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) все еще высокочувствительны к рифампицину (МПК₉₀ ≤ 0,06 мг/л), хотя описаны выраженные

географические различия [64]. Напротив, множественно-устойчивые, в том числе и к рифампицину, *коагулазонегативные стафилококки* (CoNS) с более высокой частотой и сравнительной равномерностью распространены в различных странах мира, даже в Скандинавии [66].

Национальное исследование в Дании показывает, что 30% множественно-резистентных штаммов *Staphylococcus epidermidis* были устойчивы к фузидиевой кислоте, тогда как устойчивость к рифампицину клинических изолятов CoNS была низкой (0–9%) [66]. Таким образом, автор отдает предпочтение рифампицину (табл. 2).

Роль фторхинолонов (ципрофлоксацина) в комбинированной терапии

Новые фторхинолоны рассматривались как многообещающие “кандидаты” для лечения ИЭ по нескольким причинам: для них характерен незначительный “инокулюм-эффект”, они остаются бактерицидными при высоком инокулюме в отношении бактерий, находящихся в стационарной фазе *in vitro*, а также при низких значениях рН. Наконец, их эффект *in vivo* напрямую зависит от концентрации [67].

Однако возникновение резистентности к цiproфлоксацину во время монотерапии у человека, а также при экспериментальных инфекциях, обусловленных *S. aureus*, вызывает определенное беспокойство [68, 69]. Более того, ранние исследования кривых гибели *S. aureus* показывают, что рифампицин и фузидиевая кислота одинаково антагонистичны бактерицидному действию цiproфлоксацина [70], включая фагоцитоз *S. aureus* полиморфно-ядерными нейтрофилами [57]. При этом каждый антибиотик предупреждает появление субпопуляций, устойчивых к другим препаратам [71]. Значение этого *in vitro* антагонизма для эффективности *in vivo* не совсем ясно.

При варьирующей эффективности в животных моделях [72] клинические данные указывают, что цiproфлоксацин и рифампицин не проявляют значимого антагонистического действия *in vivo* [72]. Пероральная терапия эндокардита правых отделов сердца рифампицином и цiproфлоксацином в течение 4 нед является эффективным режимом, подтвержденным клиническими исследованиями [72], сравнимым по эффективности с парентеральной терапией, и менее токсичным [73].

Недавно зарегистрировано несколько новых фторхинолонов со значительно большей активностью в отношении грам(+) патогенов. Доказано, что trovafloxацин более эффективен, чем ванкомицин в отношении метициллинорезистентных

S. aureus при эндокардитах у кроликов [74]. Необходимы дополнительные исследования новейших пероральных фторхинолонов и других пероральных антибиотиков наряду с изучением новых терапевтических возможностей использования пероральных режимов как продолжение парентеральной терапии.

Лечение на дому и в амбулаторных условиях

Под амбулаторным в Европе считается лечение пациентов, посещающих поликлиники для получения инъекций, а затем возвращающихся домой. Лечение на дому предусматривает выполнение в домашних условиях предписанных инъекций: либо приходящей медицинской сестрой, либо самостоятельно пациентом [75]. Комбинация этих двух терминов предложена рабочей группой в Великобритании как консенсусного термина “амбулаторная и “домашняя” парентеральная антибактериальная терапия” (ОНРАТ) [76].

Практика использования парентеральной антибиотикотерапии вне стен больницы введена в США более 20 лет назад. Это сравнительно новое явление в Европе [77]. В настоящее время отсутствуют проспективные исследования, сравнивающие эффективность терапии ИЭ в стационаре с частичной или полной ОНРАТ. Однако несколько исследований показали, что некоторые категории пациентов могут безопасно получать лечение на дому [77]. Некоторые условия для ОНРАТ приведены в табл. 3. Автор полагает, что всех больных ИЭ необходимо госпитализировать для обследования экспертной группой специалистов в нескольких областях медицины. В течение 2 нед пациентов следует лечить в стационарных условиях и наблюдать их в связи с возможностью развития осложнений со стороны сердца (табл. 3) и эмболий. Частота эмболий стремительно снижается в первую неделю антибиотикотерапии и становится весьма редкой через 2 нед оптимальной терапии [78].

Значительная часть пациентов с ИЭ может стать “кандидатами” для ОНРАТ. Однако этот подход нуждается в тщательной оценке в хорошо спланированных клинических исследованиях, которые следует проводить в различных странах с учетом различий инфраструктуры здравоохранения, как это рекомендовано рабочей группой в Великобритании [76].

Комментарии к последним рекомендациям МОХ и БОАХ по лечению инфекционного эндокардита

Недавно опубликованы рекомендации МОХ [17, 41, 77, 79] и обновленные рекомендации БОАХ

[16, 80]. БОАХ рекомендует 4-недельный курс лечения пенициллином и гентамицином для стрептококковых ИЭ, вызванных сравнительно устойчивыми к пенициллину штаммами с МПК больше 0,1 мг/л.

Недавнее многоцентровое исследование в США [81] показало, что 56,3% стрептококков были сравнительно резистентными к пенициллину (МПК >0,12 мг/л), и даже в Дании, регионе Европы с “низкой частотой резистентности”, 44,4% штаммов *S. mitis* оказались умеренно устойчивыми к пенициллину [82]. Большинство этих штаммов имеют МПК в диапазоне 0,1–0,5 мг/л [17]. Подобные изоляты не так устойчивы, как энтерококки, и лечение пенициллином в течение 4 нед в комбинации с гентамицином в течение первых 2 нед является вполне безопасным режимом [83], как и рекомендовано МОХ [17].

Р.С. Моеллеринг и соавт. [84] приводят данные о том, что эти инфекции могут быть успешно вылечены с помощью тех же самых режимов, которые используются при лечении более чувствительных к пенициллину бактерий. Так что 4-недельный режим комбинированной пенициллинаминогликозидной терапии следует зарезервировать для эндокардитов, вызванных штаммами с МПК $\geq 1,0$ мг/л. Автор поддерживает рекомендации БОАХ [16] по использованию многократного режима дозирования аминогликозидов (2 раза в сутки), пока не появятся тщательно проведенные клинические исследования (табл. 2).

В этих рекомендациях не обсуждались вопросы использования гликопептидных антибиотиков для терапии ИЭ, вызванных нечувствительными к ванкомицину энтерококками. Энтерококки, полностью чувствительные к ванкомицину, имеют МПК

меньше 4 мг/л по критериям NCCLS [85]. “Серая область” низкой чувствительности к ванкомицину с МПК 4–16 мг/л представляет еще одну терапевтическую проблему, частота которой в будущем будет возрастать [86, 87]. По-видимому, в данном случае возможно использование тейкопланина в сочетании с гентамицином [88].

Новые антибиотики – новые возможности лечения

В последние два десятилетия наблюдался постоянный рост частоты резистентных штаммов, в том числе множественно-устойчивых, особенно среди грам(+) микроорганизмов, что требует поиска новых лекарственных режимов [89]. В табл. 4 представлены некоторые сведения о новых классах антибиотиков, которые скоро поступят в клинику.

Некоторые новые фторхинолоны со значительно повышенной активностью в отношении MRSA уже используются в клинике [90]. Проведена оценка их эффективности в экспериментальных моделях эндокардита и обнаружена низкая склонность к селекции устойчивости *in vivo* [91].

Новые макролиды/кетолиты отличаются высокой активностью в отношении множественно-устойчивых грам(+) штаммов, включая эритромицинорезистентные пневмококки, стафилококки и *Haemophilus* spp. [89, 32, 93]. Однако фармакодинамические аспекты лечения эндокардитов, такие, как бактерицидный эффект, еще предстоит выяснить.

Новый гликопептидный антибиотик LY33328 обладает необычной *in vitro* активностью в отношении ванкомицинорезистентных энтерококков (VRE) и MRSA [90] и также активен в экспериментальных моделях ИЭ [94, 95]. Однако этот антибиотик отличается высокой способностью связыва-

Таблица 3. Условия проведения 2-недельного курса антибиотикотерапии или амбулаторного лечения инфекционного эндокардита

Безусловный диагноз на основании критериев Дюка
Стрептококк, полностью чувствительный к пенициллину, МПК $\leq 0,1$ мг/л*
Инфекция естественного клапана сердца
Вегетации менее 10 мм**, по данным ультразвукового исследования
Нет факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы, таких, как сердечная недостаточность, аортальная недостаточность, нарушение проводимости или тромбоэмболическая болезнь
Положительная клиническая динамика в течение 7 дней
Для амбулаторного лечения следует определить особенности домашних условий

*Пациенты, которые соответствуют всем критериям, но у которых выделен стрептококк со сниженной чувствительностью ($0,1 < \text{МПК} \leq 0,5$ мг/л) к бензилпенициллину или цефтриаксону, могут быть “кандидатами” для амбулаторного лечения. В этой ситуации после 2-недельной терапии пенициллином и гентамицином в условиях стационара дополнительный 2-недельный курс лечения цефтриаксоном по 2 г внутривенно или внутримышечно один раз в сутки может быть проведен в амбулаторных условиях.
**Риск эмболии значительно выше при увеличении вегетаций в процессе терапии и при локализации их на передней створке митрального клапана.

Таблица 4. Новые возможности химиотерапии эндокардита

Антибиотики	Антибактериальная активность	Комментарии
Новые фторхинолоны: trovafloxacin, моксифлоксацин, гатифлоксацин** и CFC-222	Расширенный спектр активности против грам(+) микроорганизмов, хорошая биодоступность при приеме внутрь	Открывают новые возможности при “трудных для лечения” энтерококковых и стафилококковых эндокардитов
Макролиды/кетолиты: HMR 3647	Отличный спектр активности против грам (+) и грам (-) кокков, <i>Legionella</i> и <i>Mycoplasma</i> spp.	Потенциальная клиническая эффективность при лечении эндокардитов заслуживает дальнейшего изучения
Гликопептиды: LY 333328	Активен в отношении метициллинорезистентных стафилококков и ванкомицинорезистентных энтерококков	Находится на клинических исследованиях. Трудности с увеличением дозирования?
Стрептограмин: хинупристин/дальфопристин	Быстрое бактерицидное действие в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных грам(+) микроорганизмов	Описывается как “ответ на антибиотикорезистентность у грам(+) бактерий”. Эффективен в моделях эндокардита у животных и в клинической практике
Оксазолидиноны	Синтетические препараты, направленные против грам(+) кокков	Бактериостатическое действие, находится на доклинических исследованиях
Эверниномицин***	Олигосахаридный антибиотик с хорошей активностью в отношении грам(+) бактерий	На доклинической стадии****
Тромбининдуцированный тромбоцитарный микробный протеин	Малый катионный пептид, секретируемый тромбоцитами кроликов после стимуляции тромбина, уничтожает типичные эндovasкулярные патогены <i>in vitro</i>	Важен для бактериальной адгезии и развития эндокардиальной инфекции, исследовался в экспериментальной модели эндокардитов
β -Антибактериальные пептиды и пептиды, продуцируемые микроорганизмами: α - и β -дефенсины, дефенсины насекомых, протегрины, бактенециновые додекапептиды и бактериоцины, большой класс гетерогенных бактериальных антагонистов, продуцируемых микроорганизмами	Маленькие, насыщенные цистеином, пептидные антибиотики, обнаруженные у различных животных Бактериоцины (мутацины) оказывают биологическое действие, связанное с взаимным соперничеством между микроорганизмами. Некоторые пептиды проявляют антибиотический эффект в отношении широкого спектра бактерий, другие отличаются большей избирательностью	Антибиотические пептиды являются привлекательным шаблоном для создания антибиотиков Клиническая значимость и их потенциальная роль при лечении и предупреждении эндокардитов многообещающие, однако еще не изучены

* Примечание редакции: в связи с гепатотоксичностью применение trovafloxacin в Европе прекращено, а в США резко ограничено.

** Примечание редакции: в связи с риском увеличения интервала QT применение данного препарата прекращено.

*** Примечание редакции: в связи с недостаточной безопасностью работа над данным препаратом прекращена.

**** Примечание редакции: в настоящее время уже разрешен для клинического использования в ряде стран, в ближайшее время планируется регистрация в России.

ния с белками: более 99% у кроликов [94] и 80% у крыс [96]. О связывании с белками у человека не сообщалось, но известно, что сниженная активность в его сыворотке снижает скорость эрадикации *S. aureus* [96]. Эта фармакокинетическая особенность может обусловить определенные трудности в достижении ранних равновесных концентраций в крови по аналогии с тейкопланином [22].

Стрептограмин является обширной группой циклических пептидов, продуцируемых *Streptomyces* spp. Каждый представитель этого класса представляет комбинацию по крайней мере 2 структурно несвязанных молекул (группы А и В) [97]. Как пример этого класса – синергичная комбинация стрептограмин А (дальфопристин) и В (хи-

нупристин). Отличная активность *in vitro* [98] и в различных моделях инфекций у животных показали потенциальную возможность ее использования как альтернативы ванкомицину при лечении MRSA или VRE [99].

Однако исследования моделей ИЭ у животных свидетельствуют о сниженной активности этого стрептограмин против макролид-линкосамид-стрептограмин-В-резистентных штаммов *S. aureus* [100, 101], так как комбинация нескольких механизмов устойчивости обуславливает высокий уровень устойчивости к данному классу препаратов [102]. Тем не менее сообщалось об успешном использовании препарата при лечении ИЭ [103]. Уверенные в клинической значимости этого класса ан-

тибиотиков, R. Leclercq и P. Courvalin [102] обозначили их как “ответ на антибиотикорезистентность у грам(+) бактерий” (табл. 4).

Оксазолидиноны, представители совершенно нового класса антибиотиков [90], привлекли пристальное внимание в связи с тем, что они являются полностью синтетическими препаратами, структурно несвязанными ни с одним антибиотиком, используемым в практике. Они отличаются бактериостатическим действием, поэтому возможности их использования при ИЭ сомнительны [104, 105].

Эверниномицины – олигосахаридные антибиотики [90], продуцируемые *Micromonospora* spp. [106]. Безопасность, переносимость и фармакокинетика исследовались на здоровых добровольцах [90]. К сожалению, другой, структурно схожий олигосахарид – авиламицин – использовался как пищевая добавка у животных нескольких лет, что привело к появлению *E. faecalis* и *E. faecium* со сниженной чувствительностью к эверниномицинам еще до внедрения этого антибиотика в клиническую практику [107].

Тромбининдуцируемый тромбоцитарный микробный протеин (tPMP) [108, 109], β -антибактериальные пептиды [110] и белки, продуцируемые микроорганизмами [111], находятся на очень ранних стадиях разработки. Их клиническая значимость может заключаться во влиянии на начальные стадии адгезии, размножения и распространения микроорганизмов по сосудистому руслу (tPMP) или в ротовой полости, что может сыграть определенную роль в предупреждении эндокардита.

Новые технологии и возможности успешного хирургического лечения эндокардита

В случае “далеко зашедшего” эндокардита [112] инфекция распространяется за пределы клапана, что требует использования высокочувствительного цветного доплеровского исследования с целью обнаружения каналов, фистул, абсцессов или псевдоаневризм [113]. Современная эхокардиография, особенно чреспищеводная эхокардиография (табл. 5), обеспечивает четкое описание патологии до и во время операции [112].

Идеальный искусственный клапан сердца должен быть нетромбогенным и прочным. Однако можно утверждать, что ни один из них не соответствует этим требованиям [114]. Разработаны новые материалы, такие, как чистый пиролитический углерод [115], новые модели, такие, как трехстворчатый полиуретановый клапан [116], новые методики и устройства для тестирования искусственных сердечных клапанов в лабораторных условиях [117,

118]. Современный технологический прогресс увеличивает шансы для последующих достижений, хотя большинство из имеющихся в распоряжении сердечных клапанов функционирует достаточно хорошо [113, 114].

Операция Росса (Ross) описана в 1967 г., однако только в последние годы она стала использоваться при эндокардитах [119]. Важными достижениями являются отсутствие необходимости использовать антикоагулянты, низкий риск развития тромбоэмболических осложнений и эндокардита, нормальная гемодинамика и потенциал для дальнейшего совершенствования [119].

Традиционные фибриновые уплотнители являются концентрированными препаратами из фибриногена человека, которые назначают одновременно с человеческим или бычьим тромбином для образования тромба [120]. Проблема инфекции обусловила развитие аутологичного фибринового уплотнителя, который изготавливается в течение 30 мин, для чего используют кровь пациента, взятую непосредственно перед операцией без добавления экзогенного тромбина [120]. Фибриновый наполнитель очень полезен у гепаринизированных пациентов, так как не требует функционирующей свертывающей системы [121].

Инфекции, поражающие искусственные сосудистые трансплантаты, в большинстве случаев возникают в результате контаминации во время имплантации, несмотря на предоперационную антибиотикопрофилактику. Возможно, добавление антибиотиков в фибриновый клей предупредит развитие послеоперационного остаточного эндокардита [122, 123] в связи с сохранением достаточной местной концентрации антибиотиков на протяжении одной недели.

Импregnация сшивающего кольца антибиотиками [124, 125] до имплантации клапана с помощью пассивного замачивания сердечных клапанов в растворе антибиотика является трудным для стандартизации процессом и имеет сомнительную эффективность.

Метод Silzone[®], разработанный St. Jude Medical для покрытой серебром полиэтилентерефталатовой основы, отличается широкой антимикробной эффективностью *in vitro* и в экспериментальных моделях у животных [126] благодаря контролируемому прорастанию тканей и сравнительно малой токсичности [127]. Несомненно, что ионы серебра проявляют активность в отношении широкого спектра бактерий [128]. Однако эффективность медицинских устройств, покрытых серебром, еще недостаточно установлена в клинических условиях [128]. Более того, очагом инфекции являются не только

Таблица 5. Новые возможности успешного хирургического лечения эндокардитов

Новые методики	Клиническая значимость	Комментарии
Лучшая диагностика с помощью трансэзофагеальной ультразвуковой диагностики до операции и интраоперационно	Цветная доплеровская трансэзофагеальная ультразвуковая диагностика является условием хорошо спланированной стратегии до и во время операции	Является обязательным компонентом оптимального ведения пациента
Новые механические или биологические искусственные клапаны	Тромбогенность механических клапанов и ограниченный срок службы биологических искусственных клапанов являются ограничивающими факторами	Большие сравнительные исследования клапанов продемонстрировали сходные показатели работы тканевых и механических клапанов
Операция Росса	Легочные аутотрансплантаты используются при лечении далеко зашедших запущенных эндокардитов аортального клапана для тотального замещения	Операция высокой сложности, однако представляющая существенные преимущества. Отсутствуют данные об отдаленной эффективности клапана
Человеческие фибриновые "заплатки"	Гемостатические и адгезивные препараты на основе человеческого фибриногена, изготовленного из донорской плазмы и тромбина	Возможность заражения (вирусами). Не разрешены для применения в ряде стран. Разработаны автоматизированные препараты аутологичного фибрина
Фибриновый клей со смесью антибиотиков	Чистый фибриновый клей может служить питательной средой для микроорганизмов. Для предупреждения этого необходимо использовать антибиотики	Экспериментальные и клинические данные указывают, что фибриновый клей с антибиотиками обеспечивает высокую защиту от инфекции
Обработка шовного кольца искусственного клапана антибиотиками	Пассивное замачивание цельного клапана в различных растворах антибиотиков до имплантации клапана	Спорная клиническая эффективность; некоторые антибиотики могут вызывать локальное химическое повреждение клапана
Использование серебра для обработки кардиальных биоматериалов	Из покрытия Silzone® происходит медленное и постоянное выделение окисленного серебра. Его молекулы могут проникать через поры биофильтров	Экспериментальные данные показывают, что покрытие Silzone® ингибирует первоначальное прикрепление и колонизацию микроорганизмов на поверхности биоматериалов. Необходимо получить результаты экспериментальных и клинических исследований
Сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (VEGF)	За счет быстрой эндотелизации швов и материалов может способствовать увеличению устойчивости к инфекции и снижению тромбогенности	VEGF способствует эндотелизации артерий, поврежденных при баллонном "обнажении"

шовные манжеты, но также другие структуры [129] и тампон.

Неповрежденный эндотелий не индуцирует бактериальную адгезию [130], поэтому значительные усилия прилагались к культивированию эпителиальных клеток на кардиохирургических трансплантатах [131]. Использование сосудистого эндотелиального ростового фактора (VEGF) в совокупности с искусственными сердечными трансплантатами и клапанами могло бы стать перспективной разработкой (табл. 5). В предварительных *in vitro* исследованиях колонизация обработанных VEGF свиных створок аортального клапана эндотелиальными клетками была достигнута через 5 дней [131, 132]. Этот эксперимент можно считать первым шагом на пути создания генно-инженерного тканевого клапана.

Заключение

В последние 100 лет естественное течение ИЭ значительно изменилось с точки зрения демографических трансформаций и частоты проявлений так называемых диагностических симптомов. Наряду с этими изменениями и появлением новых и более совершенных диагностических методов и критериев возникли такие новые проблемы, как четкое определение кардиоваскулярных инфекций и уровня заболеваемости.

Нозокомиальные эндокардиты представляют новую проблему диагностики и лечения в связи с развитием хирургии клапанов сердца, установкой искусственных водителей ритма, дефибрилляторов и использованием очень широкого спектра других искусственных имплантатов и устройств. Новые технологические достижения, включая новые типы искусственных клапанов и использование гомо-

трансплантатов или операции Росса, дают большие возможности выбора оптимального решения в каждом конкретном случае.

Антимикробная химиотерапия основывается преимущественно на наших представлениях о патофизиологии заболевания и эффективности антибиотиков, полученной в эксперименте на животных. Рекомендации по моно- или комбинированной терапии и режимам дозирования антибиотиков остаются только мнениями экспертов и не всегда обоснованы данными, полученными в эксперименте или на практике. Типичный пример этому – рекомендации по использованию 2-кратного режима дозирования гентамицина при лечении стрептококковых эндокардитов. Тем не менее автор считает, что разработка несложных, удобных для применения диагностических и лечебных режимов является оправданной, поскольку может обеспечить лучшую комплаентность.

Литература

- Lerner P.I., Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med* 1966;274:199-206.
- Lerner P.I., Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med* 1966;274:323-31.
- Lerner P.I., Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med* 1966;274:388-93.
- Lerner P.I., Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med* 1966;274:259-66.
- Kaye D. Definitions and demographic characteristics. In: Kaye D, editor. *Infective Endocarditis*. Baltimore, MD: University Park Press; 1976. p. 1-10.
- Kay J.H., Bernstein S., Feinstein D., Biddle M. Surgical cure of *Candida albicans* endocarditis with open-heart surgery. *N Engl J Med* 1961;264:907-10.
- Von Reyn C.F., Levy B.S., Arbeit R.D., Friedland G., Crumpacker C.S. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981;94:505-18.
- Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Duke Endocarditis Service. Am J Med* 1994;96:200-9.
- Loose R., Markant S., Sievers H.H., Bernhard A. Fate of endothelial cells during transport, cryopreservation, and thawing of heart valve allografts. *Transplant Proc* 1993;25:3247-50.
- Vogt P.R., Kunzli A., Lachat M., Zund G., Niederhauser U., Turina M.I. Explanted cryopreserved homografts: a pathological and immunohistochemical comparison between arterial homografts and homograft cardiac valves from infants and adults. *Programs and Abstracts of the 12th Annual Meeting of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. Bruxelles, 1998. Abstract 054.
- Cremieux A.C., Carbon C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic requirements for antibiotic therapy of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2069-74.
- Gutschik E. Experimental staphylococcal endocarditis: an overview. *Scand J Infect Dis Suppl* 1983;41:87-94.
- Gutschik E. The Enterococcus endocarditis model in experimental animals and its relevance to human infection. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(Suppl D):87-95.
- Fluckiger U., Moreillon P., Blaser J., Bickle M., Glauser M.P., Francioli P. Simulation of amoxicillin pharmacokinetics in humans for the prevention of streptococcal endocarditis in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2846-9.
- Weinstein L., Bruschi Y.L. Medical managements. In: Weinstein L., Bruschi Y.L., editors. *Infective Endocarditis*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 256-304.
- Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal, and staphylococcal endocarditis. *Heart* 1998;79:207-10.
- The Endocarditis Working Group of the International Society for Chemotherapy, Wilson W.R. Antibiotic treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and other streptococci. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:3S17-26.
- Pollock A.A., Tee P.E., Patel I.H., Spicehandler J., Simberkoff M.S., Rahal J.J.J. Pharmacokinetic characteristics of intravenous ceftriaxone in normal adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:816-23.
- Francioli P., Etienne J., Hoigne R., Thys J.P., Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *J Am Med Assoc* 1992;267:264-7.
- Core Data Sheet. Ceftriaxon. (1.2). Basel: Roche; 1997.
- Calain P., Krause K.H., Vaudaux P., et al. Early termination of a prospective, randomized trial comparing teicoplanin and flucloxacillin for treating severe staphylococcal infections. *J Infect Dis* 1987;155:187-91.

Выводы

Длительность антибактериальной терапии должна быть пересмотрена. Догматичные 4–6-недельные режимы внутривенной терапии, использовавшиеся в 1950–1960 гг., не всегда оправданны. Предлагаются 2-недельные режимы антибиотикотерапии при стрептококковых эндокардитах, вызванных пенициллиночувствительными штаммами. Пероральная терапия стафилококкового эндокардита правых отделов сердца представляется безопасной.

Эти подходы следует использовать только при тесном сотрудничестве микробиологов, кардиологов и кардиохирургов и направлении пациентов с далеко зашедшими случаями эндокардитов для лечения в крупные специализированные центры.

22. Hedstrom S.A. Teicoplanin vs. vancomycin in severe Gram-positive infection – a multicentre Scandinavian trial. 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1995. Abstract nr. 760.
23. Prins J.M., Buller H.R., Kuijper E.J., Tange R.A., Speelman P. Once versus thrice daily gentamycin in patients with serious infections. *Lancet* 1993;341:335-9.
24. Gilbert D.N. Meta-analyses are no longer required for determining the efficacy of single daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24:816-9.
25. Cremieux A.C., Maziere B., Vallois J.M., et al. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis* 1989;159:937-44.
26. Bayer A.S., Crowell D., Nast C.C., Norman D.C., Borrelli R.L. Intravegetation Antimicrobial distribution in aortic endocarditis analyzed by computer-generated model. Implications for treatment. *Chest* 1990;97:611-7.
27. Bugnon D., Potel G., Xiong Y.Q., et al. In vivo antibacterial effects of simulated human serum profiles of once-daily versus thrice-daily dosing of amikacin in a *Serratia marcescens* endocarditis experimental model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1164-9.
28. Fiancioli 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;21:1406-10.
29. Sexton D.J., Tenenbaum M.J., Wilson W.R., et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamycin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. 1998;27:1470-4.
30. Fantin B., Carbon C. In vivo antibiotic synergism: contribution of animal models. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;36:907-12.
31. Saleh-Mghir A., Cremieux A.C., Vallois J.M., Muffat-Joly M., Devine C., Carbon C. Optimal aminoglycoside dosing regimen for penicillin-tobramycin synergism in experimental *Streptococcus adjacens* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2403-7.
32. Brandt C.M., Warner C.B., Rouse M.S., Steckelberg J.M., Wilson W.R. Effect of gentamicin dosing interval on efficacy of penicillin or ceftriaxone treatment of experimental endocarditis due to penicillin-susceptible, ceftriaxonetolerant viridans group streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2901-3.
33. Blater M., Fluckiger U., Entenza J., Glauser M.P., Francioli P. Simulated human serum profiles of one daily dose of ceftriaxone plus netilmicin in treatment of experimental streptococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1971-6.
34. Carbon C. Impact of the antibiotic dosage schedule on efficacy in experimental endocarditis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991;74:163-72.
35. Fantin B., Carbon C. Importance of the aminoglycoside dosing regimen in the penicillin-netilmicin combination for treatment of *Enterococcus faecalis*-induced experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2387-91.
36. Hessen M.T., Pitsakis P.G., Levison M.E. Absence of a postantibiotic effect in experimental *Pseudomonas* endocarditis treated with imipenem, with or without gentamycin. *J Infect Dis* 1988;158:542-8.
37. Hessen M.T., Pitsakis P.G., Levison M.E. Postantibiotic effect of penicillin plus gentamycin versus *Enterococcus faecalis* in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:608-11.
38. Wilson W.R., Geraci J.E. Antimicrobial therapy for penicillin-sensitive streptococcal infective endocarditis: two-week regimens. In: Bisno A.L., editor. *Treatment of Infective Endocarditis*. New York: Grune & Stratton, Inc.; 1981. p. 61-73.
39. Moellering R.C.J. Antimicrobial susceptibility of enterococci in vitro studies of the action of antibiotics alone and in combination. In: Bisno A.L., editor. *Treatment of Infective Endocarditis*. New York: Grune & Stratton, Inc; 1981. p. 81-96.
40. Roberts S.A., Liang S.D.R., Ellis-Pegler S.B. Short-course treatment of penicillin susceptible viridans streptococcal infective endocarditis with penicillin and gentamycin. *Infect Dis Clin Pract* 1993;2:191-4.
41. The Endocarditis Working Group of the International Society for Chemotherapy, Gutschik E. Microbiological recommendations for the diagnosis and follow-up of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:310-6.
42. Geraci J.E.; Martin W.J. Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. VI. Subacute enterococcal endocarditis: clinical pathologic and therapeutic considerations of 33 cases. *Circulation* 1954;10:173-94.
43. Gutschik E., Mortensen I., Moller S. Experimental endocarditis in rabbits. Results of long-term penicillin or streptomycin treatment of *Streptococcus faecalis* endocarditis and the effect of long-term exposure of healthy rabbits to the same drugs. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B]* 1982;90:25-35.
44. Gutschik E. Experimental endocarditis in rabbits. Results of long-term combined therapy of *Streptococcus faecalis* endocarditis with penicillin and streptomycin. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B]* 1982;90:37-47.
45. Gutschik E. Experimental endocarditis in rabbits. Results of long-term combined therapy of *Streptococcus faecalis* endocarditis with penicillin and gentamycin. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B]* 1982;90:295-302.
46. Eliopoulos G.M. Enterococcal endocarditis. In: Kave D., editor. *Infective Endocarditis*. New York: Raven Press, Ltd; 1992. p. 209-23.
47. Matsumoto J.Y., Wilson W.R., Wright A.J., Geraci J.E., Washington J.A. Synergy of penicillin and decreasing concentration of aminoglycosides against enterococci from patients with infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;18:944-7.
48. Wright A.J., Wilson W.R., Matsumoto J.Y., Washington J.A., Geraci J.E. Influence of gentamicin dose size on the efficacies of combinations of gentamycin and penicillin in experimental streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22:972-5.
49. Dlaison L., Hogevik H., Alestig K. Shortened duration of combined aminoglycoside synergistic therapy in entero-

- coccal endocarditis. Proceedings of the 3rd Nordic-Baltic Congress on Infectious Diseases. Anonymous. Vilnius, Lithuania: 1998. p. 67.
50. Wilson W.R., Wilkowske C.J., Wright A.J., Sande M.A., Geraci J.E. Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Ann Intern Med* 1984;100:816-23.
 51. Eliopoulos G.M. Aminoglycoside resistant enterococcal endocarditis. *Infect Clin North Am* 1993;7:117-33.
 52. Korzeniowski O., Sande M.A. 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.
 53. Mortara L.A., Bayer A.S. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. New diagnostic and therapeutic concepts. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:53-68.
 54. Godtfredsen W.O., Roholt K., Tybring L. Fucidin: a new orally active antibiotic. *Lancet* 1962;1:928-34.
 55. Fantin B., Leclercq R., Duval J., Carbon C. Fusidic acid alone or in combination with vancomycin for therapy of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:2466-9.
 56. Haag R. Efficacy of penicillin G, flucloxacillin, cefazolin, fusidic acid, vancomycin, rifampicin and fosfomycin in muscular infections in mice due to *Staphylococcus aureus*. *Infection* 1986;14:38-43.
 57. Roder B.L., Forsgren A., Gutschik E. The effect of anti-staphylococcal agents used alone and in combinations on the survival of *Staphylococcus aureus* ingested by human polymorphonuclear leukocytes. *APMIS* 1991;99:521-9.
 58. Nielsen S.L., Black F.T. The effect of dicloxacillin and fusidic acid on the extracellular and intracellular killing of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:221-6.
 59. Zimmerli W., Widmer A.F., Blatter M., Frei R., Ochsen P.E. Role of rifampicin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *J Am Med Assoc* 1998;279:1537-41.
 60. Zavasky D.M., Sande M.A. Reconsideration of rifampin: a unique drug for a unique infection. *J Am Med Assoc* 1998;279:1575-7.
 61. Mandell G.L., Vest T.K. Killing of intraleukocytic *Staphylococcus aureus* by rifampin: in-vitro and in-vivo studies. *J Infect Dis* 1972;125:486-90.
 62. Williams K.J., Piddock L.J. Accumulation of rifampicin by *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:594-603.
 63. Zak O., Scheld W.M., Sande M.A. Rifampin in experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in rabbits. *Rev Infect Dis* 1983;5(Suppl 3):S481-90.
 64. Gottlieb T., Mitchell D. The independent evolution of resistance to ciprofloxacin, rifampicin, and fusidic acid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Australian teaching hospitals (1990–1995). Australian Group for Antimicrobial Resistance (AGAR). *J Antimicrob Chemother* 1998;42:67-73.
 65. Scheel O., Iyon D.J., Rosdahl V.T., Adeyemi-Doro F.A., Link T.K., Cheng A.F. In-vitro susceptibility of isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 1988–1993. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:243-51 [published erratum appears in *J Antimicrob Chemother* 1996 Nov;38(5):919].
 66. Jarlov J. Phenotypic characteristics of coagulase-negative staphylococci: typing and antibiotic susceptibility. *APMIS Suppl Thesis* 1999;91:1-42.
 67. Yeaman M.R., Bayer A.S. Treatment of experimental and human bacterial endocarditis with quinolone antimicrobial agents. In: Hooper D.C., Wolfson J.S., editors. *Quinolone Antimicrobial Agents*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1993. p. 397-411.
 68. Humphreys H., Mulvihill E. Ciprofloxacin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1985;2:383.
 69. Kaatz G.W., Barriere S.L., Schaberg D.R., Fekety R. The emergence of resistance to ciprofloxacin during treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987;20:753-8.
 70. Roder B.L., Gutschik E. In-vitro activity of ciprofloxacin combined with either fusidic acid or rifampicin against *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:347-52 [see comments].
 71. Bahl D., Miller D.A., Leviton I., et al. In vitro activities of ciprofloxacin and rifampicin alone and in combination against growing and nongrowing strains of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1293-7.
 72. Chambers H.F. Short-course combination and oral therapies of *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:69-80.
 73. Heldman A.W., Hartert T.V., Ray S.C., et al. Oral antibiotic treatment of right-side staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996;101:68-76.
 74. Kim Y.S., Liu Q., Chow L.L., Chambers H.F., Tauber M.G. Comparative efficacy of trovafloxacin in experimental endocarditis caused by ciprofloxacin-sensitive, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:5-7.
 75. South R. Retrospective study of teicoplanin as home continuation of hospital-initiated therapy. *Int J Antimicrob Agents* 1998;9:219-25.
 76. Nathwani D., Conlon C. On behalf of the OHPAT UK Workshop: outpatient and home parenteral antibiotic therapy (OHPAT) in the UK: a consensual statement by a working party. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:537-51.
 77. The Endocarditis Working Group of the International Society for Chemotherapy, Francioli P.B., Stamboulian D. Outpatient treatment of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:3S47-55.
 78. Steckelberg J.M., Murphy J.G., Ballard D., et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991;114:635-40.
 79. The Endocarditis Working Group of the International Society for Chemotherapy. Rubinstein E., Carbon C. Staphylococcal endocarditis – recommendations for therapy. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:3S27-33.

80. Shanson D.C. New guidelines for the antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:292-6.
81. Doern G.V., Ferraro M.J., Brueggemann A.B., Ruoff K.L. Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:891-4.
82. Renneberg J., Niemann L.L., Gutschik E. Antimicrobial susceptibility of 278 streptococcal blood isolates to seven antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:135-40.
83. Karchmer A.W. Issues in the treatment of endocarditis caused by viridans streptococci. In: Bisno A.L., editor. *Treatment of Infective Endocarditis*. New York: Grune & Stratton, Inc.; 1981. p. 31-59.
84. Moellering R.C.J. Treatment of endocarditis caused by resistant streptococci. In: Horstkotte D., Bodnar E, editors. *Infective endocarditis*. Aylesbury, Bucks, UK: ICR Publishers; 1991.
85. NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eight Informational Supplement. M100-S8 1998, p. 17.
86. Group-European, Felmingham D., Brown D.-J.F., Soussy C.J. Glycopeptide Resistance Survey Study. European glycopeptide susceptibility survey of gram-positive bacteria for 1995. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:563-71.
87. Gruneberg R.N., Hryniewicz W. Clinical relevance of a European collaborative study on comparative susceptibility of gram-positive clinical isolates to teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:271-7.
88. Fantin B., Leclercq R., Arthur M., Duval J., Carbon C. Influence of low-level resistance to vancomycin on efficacy of teicoplanin and vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1570-5.
89. Johnson A.P., Warner M., Woodford N., Speller D.C., Livermore D.C. Antibiotic resistance among enterococci causing endocarditis in the UK: analysis of isolates referred to a reference laboratory. *Br Med J* 1998;317:629-30.
90. Bryskier A. Novelties in the field of anti-infectives in 1997. *Clin Infect Dis* 1998;27:865-83.
91. Entenza J.M., Giddey M., Glauser M.P., Moreillon P. Efficacy of the novel quinolone BAY 12-8039 (moxifloxacin) in the treatment of experimental endocarditis (EE) due to ciprofloxacin-susceptible (CIP-S) and ciprofloxacin-resistant (CIP-R), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proceedings of the 38th Annual ICAAC. San Diego, CA. 1998. p. 67 (Abstract).
92. Reinert R.R., Bryskier A., Lutticken R. In vitro activities of the new ketolide antibiotics HMR 3004 and HMR 3647 against *Streptococcus pneumoniae* in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1509-11.
93. Schulin T., Wennersten C.B., Moellering R.C.J., Eliopoulos G.M. In-vitro activity of the new ketolide antibiotic HMR 3647 against gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:297-301.
94. Saleh-Mghir A., Lefort A., Petegnief Y., et al. Activity and diffusion of LY333328 in experimental endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:115-20.
95. Kaatz G.W., Seo S.M., Aeschlimann J.R., Houlihan H.H., Mercier R.C., Rybak M.J. Efficacy of LY333328 against experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:981-3.
96. Zhanel G.G., Kirkpatrick I.D., Hoban D.J., Kabani A.M., Karlowsky J.A. Influence of human serum on pharmacodynamic properties of an investigational glycopeptide, LY333328, and comparator agents against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2427-30.
97. Pechere J.C. Streptogramins. A unique class of antibiotics. *Drugs* 1996;51 (Suppl 1):13-9.
98. Mouton J.W., Endtz H.P., den Hollander J.G., van den Braak N., Verbrugh H.A. In-vitro activity of quinupristin/dalfopristin compared with other widely used antibiotics against strains isolated from patients with endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1997;39 (Suppl A):75-80.
99. Carbon C. Quinupristin/dalfopristin: a review of its activity in experimental animal models of infection. *J Antimicrob Chemother* 1997;39 (Suppl A):115-9.
100. Fantin B., Leclercq R., Garry L., Carbon C. Influence of inducible cross-resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramin B-type antibiotics in *Enterococcus faecium* on activity of quinupristin-dalfopristin in vitro and in rabbits with experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:931-5.
101. Vouillamoz J., FEntenza J.M., Giddey M., Glauser M.P., Moreillon P. Synercid (SYN) alone or combined with cefepime (FEP) in the treatment (Rx) of experimental endocarditis (EE) due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) resistant to macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLSB-R). Programs and Abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial and Chemotherapy. San Diego: CA; 1998. p. 67 (Abstract).
102. Leclercq R., Courvalin P. Streptogramins: an answer to antibiotic resistance in gram-positive bacteria. *Lancet* 1998;332:391-2.
103. Larkin L., Busciglio L., Fontanet H., Gamouras G. *Staphylococcus epidermidis* endocarditis treated RP 59500 (quinupristin/dalfopristin). *Clin Infect Dis* 1998;26:1239-40.
104. Rybak M.J., Cappelletty D.M., Moldovan T., Aeschlimann J.R., Kaatz G.W. Comparative in vitro activities and postantibiotic effects of the oxazolidinone compounds eperezolid (PNU-100592) and linezolid (PNU-100766) versus vancomycin against *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:721-4.
105. Dresser L.D., Rybak M.J. The pharmacologic and bacteriologic properties of oxazolidinones, a new class of synthetic antimicrobials. *Pharmacotherapy* 1998;18:456-62.
106. Nakashio S., Iwasawa H., Dun F.Y., Kanemitsu K.,

- Shimada J. Everninomicin, a new oligosaccharide antibiotic: its antimicrobial activity, post-antibiotic effect and synergistic bactericidal activity. *Drugs Exp Clin Res* 1995;217:7-16.
107. Aarestrup F.M. Association between decreased susceptibility to a new antibiotic for treatment of human diseases, everninomycin (SCM 27899), and resistance to an antibiotic used for growth promotion in animals, avilamycin. *Microb Drug Resist* 1998;4:137-41.
 108. Dhavan V.K., Yeaman M.R., Bayer A.S. Trombin-induced platelet microbial protein (tPMP) susceptibility phenotype influences the treatment outcome in experimental *Staphylococcus aureus* (SA) endocarditis (IE). Programs and Abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, 1998. Abstract B-73.
 109. Yeaman M.R., Soldan S.S., Ghannoum M.A., Edwards J.E.J., Filler S.G., Bayer A.S. Resistance to platelet microbicidal protein results in increased severity of experimental *Candida albicans* endocarditis. *Infect Immun* 1996;64:1379-84.
 110. Miyasaki K.T., Lehrer R.I. Beta-sheet antibiotic peptides as potential dental therapeutics. *Int J Antimicrob Agents* 1998;9:269-80.
 111. Chikindas M.L., Novak J., Caufield P.W., Schilling K., Tagg J.R. Microbially-produced peptides having potential application to the prevention of dental carries. *Int J Antimicrob Agents* 1997;9:95-105.
 112. The Endocarditis Working Group of the International Society for Chemotherapy, Petterson G., Carbon C. Recommendations for the surgical treatment of endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:3S34-46.
 113. Tingleff J., Egeblad H., Gotzsche C.O., et al. Pervalvular cavities in endocarditis: abscesses versus pseudoaneurysms? A transesophageal Doppler echocardiographic study in 118 patients with endocarditis. *Am Heart J* 1995;130:93-100.
 114. Wernly J.A., Crawford M.H. Choosing a prosthetic heart valve. *Cardiol Clin* 1998;16:491-504.
 115. Ely J.L., Emken M.R., Accuntius J.A., et al. Pure pyrolytic carbon: preparation and properties of a new material, On- X carbon for mechanical heart valve prostheses. *J Heart Valve Dis* 1998;7:626-32.
 116. Mackay T.G., Wheatley D.J., Bernacca G.M., Fisher A.C., Hindle C.S. New polyurethane heart valve prosthesis: design, manufacture and evaluation. *Biomaterials* 1996;17:1857-63.
 117. Menzler F., Haubold A.D., Hwang N.H. Dynamic characterization of a new accelerated heart valve tester. *ASAIO J* 1997;43:M372-7.
 118. Fenner J.W., Mackay T.G., Martin W., Wheatley D.J. Laser profiling: a technique for the study of prosthetic heart valve leaflet motion. *Physiol Meas* 1995;16:181-93.
 119. Joyce F., Tingleff J., Pettersson G. The Ross operation: results of early experience including treatment for endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:384-91.
 120. Kjaergard H.K., Fairbrother J.E., Cederholm-Williams S.A., Edwardson P.A.D., Hollingsbee D.A., Holm N.-E. The vivostat system for the automated preparation of autologous fibrin sealant. *Cardiovasc Eng* 1997;2:1-3.
 121. Thompson D.F., Letassy N.A., Thompson G.D. Fibrin glue: a review of its preparation, efficacy, and adverse effects as a topical hemostat. *Drug* 1998;2:946-52.
 122. Karc M., Siclari F., Wahlig H., Sperling U., Schmid C., Haverich A. Pretreatment of prosthetic valve sewing ring with the antibiotic/fibrin sealant compound as a prophylactic tool against prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4:142-6.
 123. Watanabe G., Haverich A., Speier R., Dresler C., Borst H.G. Surgical treatment of active infective endocarditis with paravalvular involvement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:171-7.
 124. French B.G., Wilson K., Wong M., Smith S., O'Brien M.F. Rifampicin antibiotic impregnation of the St. Jude Medical mechanical valve sewing ring: a weapon against endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:248-52 [see comments].
 125. Actis D.G., Cavaglia M., Poletti G.A. Impregnation of sewing ring with antibiotics to avoid prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:145-6 [letter; comment].
 126. Tweden K.S., Cameron J.D., Razzouk A.J., et al. Silver modification of polyethylene terephthalate textiles for antimicrobial protection. *ASAIO J* 1997;43:M475-81.
 127. Tweden K.S., Cameron J.D., Razzouk A.J., Holmberg W.R., Kelly S.J. Biocompatibility of silver-modified polyester for antimicrobial protection of prosthetic valves. *J Heart Valve Dis* 1997;6:553-61.
 128. Schierholz J.M., Lucas L.J., Rump A., Pulverer G. Efficacy of silver-coated medical devices. *J Hosp Infect* 1998;40:257-62.
 129. Terada Y., Mitsui T., Yamamoto T. Bacterial colonies around the suture material in bacteremia with a valve prosthetic. *Ann Thorac Surg* 1994;58:911 [letter].
 130. Horstkotte D., Weist K., Ruden H. Better understanding of the pathogenesis of prosthetic valve endocarditis – recent perspectives for prevention strategies. *J Heart Valve Dis* 1998;7:313-5 [editorial; comment].
 131. Zachary I. Vascular endothelial growth factor. *Int J Biochem Cell Biol* 1998;30:1169-74.
 132. Carlyle W.C., Kelly S.J., Ogle M.F., Mirsch W. Accelerated endothelialization of bioprosthetic heart valve leaflets with vascular endothelial growth factor. Programs and Abstracts of the 71th American Heart Association Scientific Sessions 1998. Abstract 1708.