

## REFERATE GENERALE

**ENDOCARDITELE PROTEZELOR VALVULARE (ARTICOL DE SINTEZĂ)  
PROSTHETIC VALVE ENDOCARDITIS (REVIEW ARTICLE)****Aureliu BATRÎNAC, Andrei URECHE, Vitalie MOSCALU, Gheorghe MANOLACHE**IMSP Institutul de Cardiologie,  
Laboratorul științific de chirurgie al viciilor cardiace dobândite**Rezumat**

Scopul lucrării: sunt puse în discuție unele aspecte ce țin de patogenеза, microbiologia, morfologia, diagnosticul clinic și instrumental, metodele de tratament al endocarditei protezelor valvulare (EPV).

Materiale și metode: articolul prezintă o sinteză a literaturii ce cuprinde mai multe surse bibliografice de ultima oră la aceasta temă.

Rezultate: datele expuse nu confirmă o diferență clară în frecvența EPV între protezele mecanice și cele biologice. Riscul infecțiilor cauzate de proteză este cel mai mare în primele 3-6 luni postoperator, ulterior scade cu câte 0,4-1,2 % pe an. Ca agent patogen în primul an postoperator predomină *S.epidermidis*, 87% din acestea sunt meticilin rezistente. Ecografia transesofagiană are o sensibilitate de diagnostic al disfuncțiilor cauzate de EPV în proporție de 82-96%.

Concluzii: standardul de aur în diagnosticul EPV rămâne obținerea culturilor sangvine și controlul ecocardiografic în dinamică. Tratamentul chirurgical este obligatoriu în cazurile de EPV agresivă, având avantaje în comparație cu tratamentul conservator și având o recurență mică a infecției în perioada de durată.

**Summary**

Objective: Some aspects that care about pathogenesis, microbiology, morphology, clinical diagnosis and best treatment strategies of prosthetic valve endocarditis (PVE), are put into the discussions.

Methods and materials: The article presents a synthesis of the literature that holds many bibliographical resources of this subject of latter-days.

Results: The exposed data do not confirm a clear difference in the frequency of PVE with mechanical and biological prosthesis. The risk of prosthetic infections is the biggest in the first postoperative 3-6 months, subsequently diminishing to 0.4-1.2% per year at late follow-up. As the pathogen agent in the first postoperative year with prevalence of *S.epidermidis*, 87% of these are meticillin resistant. The transoesophageal EcoCG has a sensibility of diagnosis caused by dysfunctions of PVE of 82-96%.

Conclusion: The golden standard in diagnosis of PVE remains the obtaining of blood culture and dynamic Ecocardiografic examinations. In the aggressive course of PVE the surgical treatment is necessary, considerably diminishing the mortality comparing with conservative treatment and having a low recurrence of the infection in the long-term period.

**Introducere**

Endocardita infecțioasă, care afectează atât valvele native cât și cele protezate, reprezintă o infecție foarte serioasă. Este de menționat faptul, că atunci când o proteză valvulară devine infectată, consecințele pot fi mult mai grave, iar managementul acestei patologii este complex [2, 7]. De aceea, este important de a discuta separat patogenеза, microbiologia, patologia, particularitățile clinice, diagnoza și metodele de tratament al endocarditei protezelor valvulare (EPV).

**Patogeneza**

EPV poate apărea precoce sau tardiv postoperatoriu. EPV care se stabilește până la 30 zile postoperatoriu (unii autori insistă la termenul de 6-12 luni) se definește ca fiind precoce. Endocardita tardivă este declanșată, de obicei, după 6-12 luni de la momentul chirurgical [1, 4]. Timpul de la operație până la

apariția infecției pe protezele valvulare reflectă diferite mecanisme patogenice, care la rândul lor pot influența epidemiologia, microbiologia, patologia și manifestările clinice.

**Infecția precoce**

Microorganismele pot atinge protezele valvulare prin contaminarea directă intraoperatorie sau, cel mai des, prin răspândirea hematogenă în decursul primelor zile sau săptămâni postoperator. Agenții patogeni au acces direct pe manjeta sintetică a protezei valvulare, dar pot afecta și țesutul perivalvular împreună cu suturile plasate pentru fixarea protezei, dat fiind faptul că toate aceste structuri nu sunt endotelizate în decursul a 3-4 luni după implantarea protezei [1]. Inițial, postoperatoriu, manjeta protezei valvulare, inelul cardiac, suturile care fixează proteza se acoperă cu proteinele gazdei, cum ar fi fibronectina și fibrinogenul, la care pot adera și iniția infecția diferite microorganisme. Infecția apărută în decursul a câteva luni

postoperatoriu este cel mai des cauzată de microorganisme care fac parte din infecțiile nozocomiale, cel mai des întâlniți fiind stafilococii, bacili gram negativi și speciile *Candida* [3, 14]. EPV precoce postoperatoriu deseori se complică cu infecții perivalvulare, formarea abceselor și dehiscenta suturilor, ce rezultă în formarea jetului regurgitat paravalvular. Se consideră că valvele mecanice ar fi mai predispușe la EPV precoce comparativ cu cele biologice (presupunerea este bazată pe niște studii mai vechi, iar datele din studiile recente nu confirmă acest lucru) [5, 18].

#### **Infecția tardivă**

Infecțiile tardive sunt variate. Patogeneza EPV tardivă, în general, a fost postulată ca fiind asemănătoare cu cea a endocarditei pe valvele native. Pe protezele valvulare se poate forma trombus, care servește ca bun aderent pentru microorganismele ce cauzează infecția. Așadar, germeii patogeni, care produc EPV tind a fi bacteriemii izolați și abili să adere la trombii formați pe valvele protetice și, deci, sunt similari cu agenții patogeni care provoacă endocardita valvelor native. Cu excepția cazurilor, când EPV tardivă este cauzată de stafilococul auriu sau de alți agenți înalt virulenți, țesuturile perivalvulare sunt mai rar afectate, deoarece ele sunt deja endotelizate și astfel sunt protejate de acțiunea directă a agenților patogeni. EPV tardivă se caracterizează ca fiind mai puțin evazivă, mai rar se complică cu abcese perivalvulare și dehiscenta protezei, în majoritatea cazurilor infecția fiind localizată izolat pe inelul sintetic al protezei sau pe cuspele protezelor biologice [1, 3, 4, 10].

În acest context ar fi de menționat faptul că pe parcursul anilor, după implantarea protezelor biologice, cuspele lor încep să se calcifice, suprafața lor se modifică și devin un bun substrat pentru formarea trombilor și a ulterioarei infecții. Ca rezultat, rata infecțiilor pe protezele biologice crește în timp, comparativ cu protezele mecanice [10].

#### **Epidemiologia**

Riscul dezvoltării EPV este o expresie tipică în funcție de noroc sau probabilitatea apariției infecției la un moment dat în timp și nu este uniformă după înlocuirea valvulară. Riscul apariției EPV este cel mai mare în decursul primelor 3 luni postoperatoriu, rămâne același timp de 6 luni, ca mai apoi să se stabilească la cifra de aproximativ 0,4-1,2% pe an, care se va menține practic constant pe parcursul vieții purtătorului de proteză cardiacă. Procentul pacienților la care se dezvoltă EPV în decursul primului an de la operație este de 1-3%, confirmat de studiile cu urmărire activă postoperatorie; la 5 ani procentajul cumulativ este de 3-6% [3].

Cu toate că în unele studii concluziile diferă, în general, în decursul primului an după operație, endocardita se dezvoltă aproape egal pe protezele aortice și pe cele mitrale, tot în egală măsură sunt afectate protezele mecanice și cele biologice. Însă, după cum s-a menționat mai sus, protezele biologice în comparație cu cele mecanice poartă un risc mai mare pentru dezvoltarea EPV tardive de la 18 luni postoperatoriu [18]. Ținem să atenționăm, că atunci când o valvă cardiacă este înlocuită pentru endocardită infecțioasă indiferent de faptul, infecția era activă sau era tratată până la operație, probabilitatea declanșării EPV, atât precoce, cât și tardive, este mult mai înaltă. Bacteriemia nozocomială suportată de un purtător de proteză cardiacă este un factor important în dezvoltarea EPV.

#### **Microbiologia**

În timp ce diferiți germeni pot provoca cazuri sporadice de EPV, în mod obișnuit, microbiologia acestei patologii este relativ predictibilă când EPV sunt împărțite în precoce și/sau tardive. Cei mai frecvenți agenți patogeni întâlniți în cazul EPV precoce (de obicei în primele 2-3 luni de la implantare) sunt stafilococii coaguloso-negativi, urmați de *S.aureus*, bacili gram-negativi, enterococii și fungii. Când EPV apare între 3 și 12 luni postoperatoriu, microorganismele responsabile de dezvoltarea infecției sunt stafilococii coaguloso-negativi, *S.aureus* și în proporție mai mică enterococii și streptococii [5].

EPV apărută tardiv postoperatoriu (după 12 luni de la intervenția chirurgicală) este în general cauzată de aceeași agenți patogenii ca și endocardita valvelor native, deoarece, cum s-a mai menționat, EPV tardivă apare în urma bacteriemiei tranzitorii la pacienții ambulatori. Stafilococii coaguloso - negativi sunt responsabili, în cel puțin 10% din cazurile EPV tardive. Alți agenți patogeni, care provoacă EPV tardivă, în ordinea descresșterii frecvenței sunt: Streptococii, *S.aureus*, Enterococii, bacili din grupul HACEK (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, speciile *Eikenella* și *Kingella*) [10].

Aproape în exclusivitate, printre stafilococii coaguloso - negativi, care cauzează EPV în decursul primului an după operație, se însămânțează *S. epidermis*. Până la 87% din acești agenți sunt metilicilin-rezistenți și, prin urmare, rezistenți la toate antibioticele beta-lactamice. În contrast, aproape jumătate din stafilococii coaguloso-negativi, ce cauzează EPV tardivă, sunt specii non-epidermice și doar 22-30% sunt metilicilin-rezistenți [24].

#### **Patologia**

Patologia intracardiacă provocată de infecția protezelor mecanice, mai ales, în decursul primelor luni după operație, indică necesitatea inițierii cât mai urgente a terapiei țintite. Invazia perivalvulară, de obicei în asociere cu dehiscenta protezei valvulare și cu regurgitare paravalvulară, este depistată în 40% din cazuri; în 15% din cazuri se determină abces miocardial. Într-un articol, apărut recent în literatura de specialitate, la 80% din bolnavi cu EPV precoce s-a observat o extensie perivalvulară a infecției [7, 9, 13, 19, 20]. Uneori, infecția protezei valvulare aortice poate să se extindă transanular, ceea ce cauzează pericardită. Adesea, însă, ea se extinde spre porțiunea membranoasă a septului interventricular cu disruperea sistemului conductor, ce rezultă blocuri cardiace de diverse gradații. Vegetațiile masive pot bloca elementul de închidere a protezei cu dezvoltarea regurgitației importante sau pot uzurpa orificiul protezei, cauzând stenoză funcțională.

#### **Manifestările clinice**

Pacienții cu EPV prezintă simptome și semne similare celor întâlnite în endocardita valvelor native. Sunt însă cazuri, când EPV apare precoce postoperatoriu, înainte ca pacientul să fie externat și atunci manifestările stării după operație sau a altor complicații pot predomina, împiedicând diagnosticul corect.

#### **Semnele și simptomele infecției invazive**

Frecvența înaltă a infecțiilor invazive rezultă, în primul rând, în rata înaltă de modificare a murmurilor cardiace; în al doilea rând – progresarea insuficienței cardiace și modificările parvenite pe traseul ECG (tulburări de conductibilitate), care

survin mai des ca în cazurile endocarditei pe valvele native. Un alt semn, care apare cu frecvența de aproape 40% în cazurile de EPV, este embolia arterială. Complicațiile din partea sistemului nervos central, cum ar fi ictusul primar ischemic sau hemoragic, apar la 20-40% dintre bolnavii cu EPV [15,16,17].

Disfuncțiile protezelor valvulare, febra ce persistă mai mult de 9-10 zile în ciuda unei terapii intense cu antibiotice, noi tulburări de conductibilitate apărute la ECG și mai cu seamă, evidența ecocardiografică a formării abceselor perivalvulare sunt manifestările tipice ale infecției invazive. Aceste semne se întâlnesc cu o frecvență de 60-70% în toate cazurile de EPV. Semnele sunt cu mult mai accentuate atunci când este afectată proteza valvei aortice și atunci când EPV se dezvoltă în decursul primului an după operație [4, 22].

### Diagnosticul

Rezultatele investigațiilor de laborator în EPV sunt similare celor obținute în cazurile de endocardită pe valvele native.

#### Culturile sangvine

În absența unei terapii cu antibiotice culturile sangvine vor fi pozitive la 90% din pacienții cu EPV. Deoarece bacteriemia este continuă, culturile vor fi pozitive, indiferent de momentul prelevării – atunci când febra atinge punctul cel mai înalt, sau la subfebrilitate.

Culturile sangvine pot fi negative atunci când se obțin de la pacienții care s-au aflat timp îndelungat sub tratament cu antibiotice sau atunci când EPV este cauzată de microorganisme greu de însămânțat cum ar fi: speciile *Legionella*, speciile *Bartonella*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma hominis*, specii de fungii diferiți de speciile *Candida* și organismele din grupul HACEK [17, 19].

#### Ecocardiografia

În prezent s-a ajuns la un acord unanim, precum că posibilitatea efectuării ecocardiografiei transesofagiene poate îmbunătăți semnificativ diagnosticul și rezultatele tratamentului EPV. Chiar dacă ecocardiograma transtoracică și transesofagiană se completează una pe alta în diagnosticul acestei patologii, ținem să menționăm, că după datele multiplelor studii, ecocardiografia transesofagiană are o sensibilitate de 82-96% în comparație cu numai 17-36% pentru cea transtoracică. Diagnosticul precis se poate obține indiferent de poziția protezei valvulare – aortică, mitrală sau tricuspidiană. Ecocardiografia transtoracică permite o vizualizare suficientă a suprafețelor ventriculare a protezelor mitrale, aortice și tricuspidiene, pe când ecocardiografia transesofagiană furnizează imagini de o calitate superioară a suprafețelor atriale a protezelor mitrale și tricuspidiene, cât și a suprafeței dintr-o parte aortei și a valvei în această poziție. Ecocardiografia transesofagiană este indiscutabil superioară în vizualizarea mai ales a protezelor în poziția mitrală.

De asemenea, ecocardiografia transesofagiană este de un mare folos în detectarea abceselor, fistulelor și a leak-ului paraprotetic, în disfuncțiile valvulare.

Atunci când EPV este în stadiul de debut, rezultate negative ecocardiografice pot fi obținute la 86-94% din cazuri. În atare situații, dacă sunt motive pentru suspectarea EPV, investigația trebuie repetată peste 7-10 zile și, de obicei, atunci se pot depista semnele evidente de afectare infecțioasă a protezelor valvulare [6, 19].

### Rezumat

Pentru identificarea pacienților cu EPV este nevoie de un index înalt de suspiciune și o apreciere cât mai corectă a semnelor subtile a endocarditei. Obținerea a trei sau patru culturi sangvine pe o anumită perioadă de timp și a unei investigații ecocardiografice este extrem de importantă în perioada de evaluare.

Criteriile Duke pentru diagnosticul EI generează o abordare complexă în diagnosticarea atât a endocarditei pe valvele native, cât și a endocarditei protezelor cardiace. Conform unui studiu criteriile Duke pentru EPV definită s-au depistat numai în 76% dintre toate cazurile de EPV confirmate patomorfologic, pe când 24% au fost clasificate ca EPV posibilă. Implementarea mai pe larg a ecocardiografiei transesofagiene ar putea mări sensibilitatea criteriilor Duke pentru diagnosticul pozitiv al EPV [6,11,15,17,23].

Așadar, standardul de diagnosticare a pacienților cu suspjecție la EPV include obținerea culturilor sangvine și controlul ecocardiografic, rezultatul acestor investigații fiind interpretate în conformitate cu criteriile Duke pentru diagnosticul EI. Folosind acest algoritm, am putea obține un diagnostic rapid și precis al acestei patologii complicate, ce ar permite inițierea promptă a tratamentului selectiv pentru fiecare caz în parte.

#### Tratamentul endocarditelor pe protezele valvulare

Infecția protezei valvulare poate fi greu atât de diagnosticat cât și de menajat. Tratamentul optimal al endocarditei de proteza valvulară (EPV) necesită:

- identificarea microorganismul cauzativ;
- selectarea regimului bactericid de o eficacitate demonstrată;
- înțelegerea patologiei intracardiace și a complicațiilor secundare ale EPV;
- intervenția chirurgicală de cele mai multe ori este indicată, în special atunci când infecția se răspândește pe țesutul perivalvular și structurile cardiace adiacente.

Tratamentul EPV doar cu agenți antimicrobieni în multe cazuri nu dă rezultate pozitive din cauza disfuncției protezei valvulare, care deseori complică evoluția patologiei. În așa mod tratamentul EPV trebuie început în spital, de preferință în instituțiile în care există serviciul cardiocirurgical. Pacienții trebuie să rămână internați până când dispare febra și decade necesitatea intervenției chirurgicale.

Este foarte important să fie izolat agentul cauzal la pacienții cu suspjecție de EPV. Din acest punct de vedere se recomandă stoparea administrării antibioticului pe 2-3 zile pentru prelevarea hemoculturii în cazul în care evoluția patologiei nu este agresivă și hemodinamica este compensată. Această amânare permite obținerea culturilor de sânge adăugătoare fără a fi influențate de acțiunea antibioticelor și este îndeosebi indicată pacienților, care sau aflat timp îndelungat sub tratament antimicrobial cu hemoculturi inițial negative. Totodată, antibioticoterapia empirică poate fi inițiată imediat după prelevarea primelor însămânțări sangvine la pacienții cu debut acut sau instabilitate hemodinamică și la cei care necesită intervenție chirurgicală de urgență [21].

#### Terapia antimicrobiană

Regimurile antimicrobiene folosite în tratamentul EPV cauzate de agenți specifici, în general, sunt identice cu cele



folosite în tratamentul EI pe valve native. Stafilococii, care deseori cauzează EPV, reprezintă o excepție. Durata terapiei de obicei este mai îndelungată la EPV comparativ cu endocardita valvelor native. EPV ar trebui să fie tratată cu un agent sau cu o combinație de agenți antimicrobieni, care acționează bactericid în privința microorganismului depistat, într-un termen de cel puțin șase săptămâni.

#### **EPV de origine stafilocică**

Opțiunile de tratament al EPV cauzată de stafilococ sunt aceleași, indiferent de faptul este agentul patogen coagulazonegativ sau *Staphylococcus aureus*. În alegerea agentului antimicrobian este importantă sensibilitatea microorganismului la meticilină și/sau la alte antibiotice beta-lactamice.

#### **Sensibilitatea la meticilină**

Penicilina semisintetică rezistentă la penicilază (nafcilina, oxacilina) reprezintă un remediu de primă importanță în tratamentul EPV cauzate de stafilococul sensibil la meticilină, pe când vancomicina rămâne o opțiune valoroasă în tratamentul EPV cauzate de agenți rezistenți la meticilină. La pacienții cu reacții alergice la penicilină, dar fără reacții anafilactice, oxacilina sau nafcilina pot fi înlocuite cu o cefalosporină din prima generație [24].

Menționăm și faptul că terapia combinată ar trebui luată în considerație în fiecare caz aparte de EPV stafilocică. Atunci, când agentul patogen este sensibil la gentamicină, aceasta din urmă poate fi folosită ca al doilea preparat antimicrobian în regimul de triplă antibioticoterapie (care în mod ideal conține și rifampicină). Aminoglicozidul trebuie administrat în primele două săptămâni de tratament, după care trebuie exclus și se va continua terapia cu ceilalți doi agenți antimicrobieni pe termen de cel puțin patru săptămâni. În caz că microorganismul/e este rezistent la gentamicină, se folosește un aminoglicozid alternativ, la care se determină sensibilitatea agentului cauzativ al infecției.

Dacă se stabilește că stafilococul este rezistent la toți aminoglicozizii existenți, atunci, ca al doilea preparat în combinația de trei antibiotice se folosește un fluoroquinolonă, la care microorganismul este sensibil. În acest caz se recomandă de a administra cele trei preparate pe toată perioada de tratament [2, 24].

#### **Rifampicina**

Despre rifampicină se spune ca ar avea capacitatea deosebită de a nimici stafilococii aderați la materialele implantate, afirmare bazată pe date obținute *in vitro*, modele experimentale pe animale, dar și în observații clinice. Acest antibiotic este un component esențial în diferite regimuri de tratament al EPV de origine stafilocică. Trebuie însă de reținut că celulele bacteriene posedă o rată înaltă de mutații intrinsece pentru gena ce controlează locul de acțiune al rifampicinei.

Pentru prevenirea apariției rezistenței la rifampicină, schemele recomandate în tratamentul EPV vor conține două antibiotice adiționale, care vor fi deja indicate pacientului până la administrarea rifampicinei. În caz că agentul izolat nu este sensibil la cele două antibiotice selectate pentru tratament, monoantibioticoterapia cu un preparat specific antistafilococic trebuie inițiată cu cel puțin 3-5 zile înainte de administrarea rifampicinei. Această strategie poate reduce numărul total de stafilococi la locul infecției și în așa mod ar diminua riscul apariției tulpinilor rifampicin-rezistente [2, 24].

#### **EPV de origine streptocică**

Regimul penicilină plus gentamicină este recomandat pentru inițierea terapiei EPV cauzată de streptococii penicilin-sensibili. Gentamicina trebuie administrată doar în primele două săptămâni de tratament. În caz că microorganismul izolat nu se dezvoltă într-un mediu ce conține streptomycină cu o concentrație de 1000 μg/ml, streptomycină poate fi folosită în locul gentamicinei. Penicilina, un cefalosporin sau vancomicina pot fi folosite ca monoterapie în cazul când administrarea aminoglicozidelor este contraindicată.

Dacă se apreciază că streptococul este relativ rezistent la penicilină, aminoglicozidul trebuie administrat pe toată perioada tratamentului, care este de patru-șase săptămâni. Administrarea aminoglicozidului într-o priză zilnică nu este recomandată.

Pacienților, care prezintă reacții alergice imediate (urticarie, anafilaxie) la penicilină, li se va indica vancomicina, pe când la cei cu reacții alergice întârziate vor fi utile cefotaxima sau ceftriaxona [2, 20,23].

#### **EPV de origine enterocică**

Pentru a obține un efect bactericid asupra enterococilor avem nevoie de o interacțiune sinergică al unui agent cu activitate asupra membranei celulare (penicilina, ampicilina sau vancomicina) cu un aminoglicozid (gentamicină sau streptomycină). Condițiile pentru a obține această interacțiune sunt: microorganismul trebuie să nu prezinte rezistență la preparatele cu acțiune asupra membranei celulare la concentrații serice, care pot fi obținute *in vivo*; trebuie să nu fie rezistent la gentamicină în concentrații de 500 μg/ml și de 1000 μg/ml la streptomycină. Creșterea în mediu ce conține astfel de concentrații de aminoglicozide indica rezistența înaltă la aceste preparate și nu permite de a obține sinergismul dorit în cazul folosirii lor. Rezistența la gentamicină în asemenea concentrații presupune că sinergismul nu poate fi obținut nici cu netilmicină, tobramicină, ampicacină ori canamicină. Rezistența înaltă la gentamicină și streptomycină se datorează existenței a două gene separate; din care considerente, sensibilitatea microorganismului trebuie testată separat pentru fiecare din aceste medicamente.

Cefalosporinele nu sunt active în privința enterococilor și, de asemenea, nu interacționează cu aminoglicozidele în vederea obținerii sinergismului bactericid. Această clasă de medicamente nu trebuie folosită în tratamentul EPV enterococice. În ultimii ani a crescut incidența rezistenței la antibiotice printre enterococi, necesitând ca fiecare specie de enterococi ce cauzează endocardita să fie minuțios testată cu scopul de a obține un regim sinergistic. Rezistența la penicilină/ampicilină de cele mai multe ori este cauzată de alterări în proteinele ce leagă penicilina. În atare situații vancomicina este agentul de elecție cu acțiune asupra membranei celulare a microorganismului; ocazional *E.fecalis* poate fi rezistent la penicilină și ampicilină din cauza producției β-lactamazei. În cazurile expuse mai sus, ca opțiune se mai poate administra și ampicilina-sulbactam.

Atunci când enterococul este rezistent atât la streptomycină cât și la gentamicină, sinergismul este imposibil de obținut și aminoglicozidele nu trebuie folosite. În situația în care rezistența înaltă a enterococilor nu permite obținerea efectului bactericid, este indicat un curs îndelungat de 8-12 săptămâni cu un agent activ asupra membranei celulare. Menționăm faptul că

în acest caz șansa tratamentului antimicrobian de a fi eficient se situează sub 40%.

Terapia optimală a EPV cauzată de *E. faecium* rezistent la vancomicină, care de asemenea este rezistent la penicilină, ampicilină și cu rezistență înaltă la gentamicină și streptomycină încă nu a fost stabilită. Deși quinupristin-dalfopristin și linezolidul sunt menționați în câteva studii ca fiind activi în privința acestui germene, eficacitatea lor în tratamentul EPV cauzată de *E. faecium* nu este cunoscută [2, 20, 23, 24].

Intervenția chirurgicală trebuie indicată cât mai precoce în cazul infecției înalt rezistente cu enterococi. În perioada pre- și intraoperatorie se administrează terapia supresivă bacteriostatică, care trebuie să fie obligatoriu continuată în decurs de până la 4 luni postoperator.

#### **EPV fungică**

Amfotericina B (în doză de 0,7-1,0 mg/kg corp/24 ore) este preparatul de elecție în tratamentul EPV fungice. În cazul EPV cauzate de miceli (speciile *Aspergillus* sau *Mucor*), se vor utiliza doze mai mari de amfotericină B (1,0-1,5 mg/kg corp/24 ore). Deseori, pentru a obține un efect sinergic mai bun în tratamentul EPV fungice, amfotericina B este combinată cu flucitozina (150 mg/kg corp/24 ore divizată în patru prize, doza fiind ajustată în dependență de funcția renală).

Trebuie însă de luat în considerație că majoritatea experților insistă asupra intervenției chirurgicale precoce, care este considerată ca element standard în tratamentul EPV fungice. Într-un studiu realizat referitor la tratamentul EPV fungice s-a stabilit că din 15 pacienți operați, pe fondal de administrare a preparatelor antifungice menționate mai sus, 10 (67%) au supraviețuit pe parcursul supravegherii de 4,5 ani și, dimpotrivă, printre cei tratați numai medicamentos letalitatea a fost peste 90%. Luând în considerație faptul că mai mulți experți menționează riscul înalt de recidivă a EPV fungice, terapia supresivă cu fluconazol (200-400 mg per os/ 24 ore) este de obicei prescrisă pentru o perioadă îndelungată [14, 18, 20].

#### **EPV cauzată de germenii din grupul HACEK**

Unii dintre acești germeni sunt rezistenți la ampicilină grație posibilității de a produce β-lactamaza. Dar, deoarece toți acești germeni sunt deosebit de sensibili la acțiunea cefalosporinelor din generația III, terapia recomandată în așa cazuri va conține ceftriaxonă sau cefotaximă, administrate pentru o perioadă de timp, de cel puțin 6 săptămâni. Atunci când nu sunt semne de disfuncție a protezei, EPV cauzată de germenii din grupul HACEK poate fi cu succes vindecată utilizând numai terapia antimicrobiană [2, 24].

#### **EPV cu culturi negative**

În absența datelor clinice pentru o etiologie specifică, terapia EPV cu culturi negative trebuie să includă cel puțin vancomicina și gentamicina, iar pentru EPV tardivă (după 12 luni de la operație) regimul de tratament va fi completat cu ceftriaxonă sau cefotaximă, pentru a cuprinde în spectrul antimicrobian și germenii din grupul HACEK. Trebuie totuși întreprinse măsuri energice pentru a identifica agentul cauzativ al infecției.

În caz că febra persistă în ciuda tratamentului empiric administrat, este indicată intervenția chirurgicală, unul din scopuri fiind obținerea intraoperatorie a vegetațiilor pentru evaluarea lor microbiologică [2, 3, 4, 18].

#### **Tratamentul chirurgical al EPV**

Simptomele specifice patologiei date, cum ar fi apariția de sufluri noi, care presupun disfuncția valvulară, insuficiența cardiacă congestivă moderat-severă, febra persistentă mai mult de 10 zile în ciuda antibioticoterapiei țintite, apariția dereglărilor noi de conductibilitate intracardiacă, sunt asociate cu o rată înaltă de mortalitate. Aceste semne servesc și ca indicatoare ferme a extinderii infecției spre țesutul perivalvular și a disfuncției protetice, complicații severe în EPV, care nu pot fi tratate numai cu antibioticoterapie. Infecția agresivă este caracteristică pentru EPV, în special când apare în primele 12 luni după operație și mai cu seamă când se implică proteza aortică [1, 7, 9].

Printre pacienții cu EPV complicată rata de supraviețuire precoce este mai înaltă la cei tratați chirurgical în comparație cu cei care au primit numai tratament conservator; totodată, pacienții operați au o mai mică rată de recidivă, reinternare și mortalitate tardivă [8, 11, 21].

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical la pacienții cu EPV sau dezvoltat în baza înțelegerii mai precise a patologiei intracardiacă și conștientizării prezenței riscului de reinvasie a infecției pe valvele din nou implantate. Unele dintre indicații sunt absolute, pe când altele necesită o analiză prudentă a raportului risc/beneficiu. Spre deosebire de pacienții cu una sau mai multe indicații majore pentru chirurgie, există și pacienți, la care tratamentul antimicrobian de unul singur poate fi încununat de succes. Pentru acești pacienți este caracteristic instalarea mai tardivă a infecției (mai mult de 12 luni după implantarea protezei), infecția cu streptococ viridans, grupul HACEK, enterococi și absența semnelor clinice și instrumentale de răspândire a infecției sau de disfuncție a protezei [6, 9, 13, 19].

#### **Disfuncția de proteză**

Reușita tratamentului pacienților cu EPV, ce prezintă insuficiență cardiacă congestivă moderată sau severă cauzată de disfuncție de proteză, crește în cazul efectuării operației cât mai precoce. Sunt foarte puțini pacienți cu EPV care supraviețuiesc până la 6 luni în cazul tratamentului doar cu antibiotice, pe când, după intervențiile chirurgicale efectuate la timp, supraviețuirea constituie 44-64%. Bolnavii cu proteze instabile și hipermobile, din cauza dehiscentei suturilor de ancorare, au tendința de a se decompensa rapid, fapt care duce la insuficiență cardiacă progresivă. Ca și în cazurile de EI pe valvele native, intervenția chirurgicală pentru corecția disfuncției valvulare și a insuficienței cardiace trebuie efectuată până la dezvoltarea insuficienței cardiace severe și incurabile. Nu există dovezi care ar demonstra că amânarea intervenției cu scopul de a stabili starea bolnavului ar duce la rezultate mai bune sau ar reduce recurența endocarditei. De fapt, mortalitatea operatorie la acești pacienți este proporțională cu severitatea dereglărilor hemodinamice către momentul intervenției.

Totuși, există un număr mic de pacienți care răspund adecvat la terapia antibacteriană și rămân hemodinamic compensați în pofida existenței disfuncției valvulare. Deși acești pacienți au nevoie de tratament chirurgical, are sens de a amâna implantarea protezei după un curs prelungit de antibioticoterapie.

Pacienții cu EPV, complicată cu invazia perivalvulară a infecției, au o rată înaltă de mortalitate în cazul tratamentului doar medicamentos. Dimpotrivă, printre cei operați, chiar și când se practică proceduri reconstructive complexe, supra-

viețuiesc până la 80%. În caz că EPV recidivează, intervenția chirurgicală este deseori indicată, fiindcă recidiva este de obicei cauzată de o infecție perivalvulară nerecunoscută [17, 18, 25].

#### **Microorganismele care impun tratament chirurgical**

Persistența bacteriemiei necătând la tratamentul antimicrobian ghidat impune intervenția chirurgicală ca ultima măsură. EPV cauzată de *S.aureus* se asociază cu o rată de mortalitate de 70% când este tratată doar medicamentos (J. P. Kuyvenhoven et al., 1994). Complicațiile intracardiace survenite la acești bolnavi măresc de 13,7 ori riscul de deces. Dimpotrivă, mortalitatea poate fi redusă de 20 ori prin intervenția chirurgicală efectuată prompt, pe fondal de tratament antimicrobian țintit (B. W. Lytle et al., 1996). Supraviețuire înaltă a fost obținută chiar dacă erau prezente sau absente complicațiile intracardiace. Maimulte studii concluzionează că EPV, cauzată de *S.aureus*, îndată ce este diagnosticată, trebuie tratată chirurgical pe fondal de administrare de antibiotice [11, 13].

Practica curentă denotă că și în cazul EPV provocate de alți germeni (cum ar fi *Paeruginosa*, speciile *Candida* ori alți fungi, enterococii), care sunt rezistenți la tratamentul antimicrobian modern, intervenția chirurgicală este opțiunea cea mai recomandată [14].

#### **Emboliile**

Frecvența complicațiilor embolice este mai înaltă la pacienții cu EI pe valvele native cu vegetații mai mari de 10 mm în diametru, în comparație cu cele cu dimensiuni mai mici. Date comparative pentru pacienții cu EPV nu există. Totodată, nu-

mărul complicațiilor embolice este asemănător în EI pe valve native și EPV, iar rata emboliilor scade progresiv sub tratament efectiv cu antibiotice.

Deși prevenirea emboliilor ce cauzează morbiditate înaltă este un obiectiv oportun, până în prezent încă nu a fost demonstrat că intervenția chirurgicală reduce incidența emboliilor la pacienții cu EPV cu vegetații masive, dar fără alte complicații. Respectiv, riscul de embolizare, fără a servi o indicație chirurgicală propriu-zisă, ar trebui luat în considerație în evaluarea clinică generală și în planul de menajare a acestor pacienți [10, 12, 16].

#### **Rezultatul tratamentului chirurgical în EPV**

Tehnici complexe de reconstrucție a valvei aortice sau mitrale și a structurilor de suport sunt indicate pentru eficiențizarea tratamentului pacienților cu EPV. Practica demonstrează că în centrele cardiocirurgicale cu experiență bogată, nivelul mortalității operatorii a bolnavilor cu EPV agresivă variază de la 10 la 30%, atunci când fără intervenție chirurgicală mortalitatea atinge 100%.

Recurența EPV după operația repetată apare la 6-15% dintre bolnavi; tratamentul chirurgical în recidiva EPV sau în disfuncția valvei reprotizate este necesar în 18-26% de cazuri. Deși aceste cifre par a fi semnificative, ele sunt totuși cu mult mai mici în comparație cu cele ale mortalității anticipate la folosirea în exclusivitate a tratamentului antimicrobian.

Supraviețuirea la 5 ani după intervenția chirurgicală pentru EPV este satisfăcătoare și se situează între 54 și 82% [1, 5, 6, 18, 21].

#### **Bibliografie**

1. ABE, T., TSUKAMOTO, M., KOMATSU, S. Surgical treatment of active infective endocarditis - early and late results of active native and prosthetic valve endocarditis // *Jpn. Circ. J.* - 1996. - Vol. 57. - n. 11. - P. 1080-1088.
2. ALESTIG, K., HOGEVIK, H., OLAISON, L. Infective endocarditis: a diagnostic and therapeutic challenge for the new millennium. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 343-56.
3. ARVAY, A., LENGVEL, M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988; 2:340.
4. BEN ISMAIL, M., HANNACHI, N., ABID, F. et al. Prosthetic valve endocarditis. A survey. *Br Heart J* 1987; 58:72.
5. CHASTRE, J., TROUILLET, J. L. Early infective endocarditis on prosthetic valves // *Eur. Heart. J.* - 1999. - Vol. 8. - P. 21-28.
6. DZAVIK, V., COHEN, G., CHAN, K. L. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of prosthetic valve thrombosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - Vol. 18. - №7. - P. 1829-1833.
7. FINK, A. M. Endocarditis - after valve replacement surgery. *AJN. Febr.* 2006. vol 106, N 2
8. HABIB, G., TRIBOUILLO, C., THUNY, F. et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005;91;954-959
9. GORDON, S. M., SERKEY, J. M., LONGWORTH, D. L. et al. Early onset prosthetic valve endocarditis: The Cleveland Clinic experience 1992-1997. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1388.
10. HORSKOTTE, D., PIPER, C., NIEHUES, R. et al. Late prosthetic valve endocarditis. *European Heart J* 1995; 16 (Suppl B):39.
11. KUYVENHOVEN, J. P., VAN RIJK-ZWIKKER, G. L., HERMANS, J. et al. Prosthetic. Valve endocarditis: analysis of risk factors for mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8:420
12. OLAISON, L., PETERSSON, G. Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;21:235-251
13. LYTLE, B. W., PRIEST, B. P., TAYLOR, P. C. et al. Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:198.
14. MUEHRCKE, D. D. Fungal Prosthetic valve endocarditis // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1995. - Vol. 7. - №1. - P. 20.
15. NETTLES, R. E., MCCARTY, D. E., COREY, R. G. et al. An evaluation of the Duke criteria in 25 pathologically confirmed cases of prosthetic valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1401.
16. PANSINI, S., DI SUMMA, M., PATANE, F. et al. Risk of recurrence after reoperation or prosthetic valve endocarditis. *J Heart Valve Dis* 1997; 6:84.
17. ROE, M. T., ABRAMSON, M. A., LI, J. et al. Clinical information determines the impact of transesophageal echocardiography on the diagnosis of infective endocarditis by the Duke criteria. *Am Heart J* 2000; 139:945.
18. RUTLEDGE, R, KIM, B. J., APPLEBAUM, R. E. Actuarial analysis of the risk of prosthetic valve endocarditis in 1,598 patients with mechanical and bioprosthetic valves. *Arch Surg* 1985; 120:469.
19. STEWART W. J., SHAN K. The diagnosis of prosthetic valve endocarditis by echocardiography: [Review] // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1995. - Vol. 7. - № 1. - P. 7-12.
20. TORNOS P. Management of prosthetic valve endocarditis: a clinical challenge. *Heart* 2003;89:245-246
21. YU, V. L., FANG, G. D., KEYS, T. F. et al. Prosthetic valve endocarditis: Superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1073.
22. БЕЛОВ Б. С. Инфекционный эндокардит (часть I). *Русский медицинский журнал* 2003; Том 11, № 15.
23. БЕЛОВ Б. С. Инфекционный эндокардит (часть II). *Русский медицинский журнал* 2003; Том 11, № 18.
24. ГУРЕВИЧ М. А., ТАШИНА С. Я. Особенности современного инфекционного эндокардита. *Русский медицинский журнал* 1998; Том 6, № 16.
25. ДЗЕМЕШКЕВИЧ С. Л., ИВАНОВ В. А., ШЕВЕЛЕВ И. И. Новые методические подходы к хирургии инфекционного протезного эндокардита // Второй Всерос. съезд сердечно-сосудистых хирургов: Тез. докл. и сообщ. - СПб., 1993. - Ч. 1. - С. 45-46.