

Практические аспекты профилактики инфекционного эндокардита

Тарадин Г.Г.^{1,2}, Игнатенко Г.А.¹, Ракитская И.В.¹, Пономарева Е.Ю.³, Ватулин Н.Т.^{1,2}, Бондаренко Ю.Д.¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Донецк;

²ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака». Донецк, Донецкая Народная Республика/Украина; ³ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Саратов, Россия

Обзор посвящен практическим аспектам профилактики инфекционного эндокардита (ИЭ), вопросы которой, по-прежнему, остаются предметом длительных дискуссий. Несмотря на систематически обновляющиеся национальные и международные рекомендации по этой теме, практикующие врачи не всегда в полной мере владеют информацией, касающейся антибактериальной профилактики ИЭ. После краткого рассмотрения этиологических, патогенетических особенностей заболевания и факторов риска его развития, представлены основные положения рекомендаций Европейского общества кардиологов 2015г по профилактике ИЭ, которые были одобрены Российским обществом кардиологов. Подробно описаны категории пациентов наивысшего риска развития ИЭ (стоматологические и другие инвазивные манипуляции). Описаны основные практические подходы к определению групп риска и к проведению инвазивных процедур, влияющих на принятие решения о назначении пациентам антибактериальной профилактики. Особое внимание уделено характеристике антибактериальных препаратов как первой линии, так и альтернативных средств при непереносимости пенициллиновых производных или в случаях, вызванных возбудителями, секретирующими β-лактамазы.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, профилактика, практические аспекты, международные рекомендации, антибиотикотерапия.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность доктору Елене Геннадьевне Сергеевой за ценную консультативную помощь при написании рукописи.

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 21/04-2020

Рецензия получена 27/05-2020

Принята к публикации 23/06-2020



Для цитирования: Тарадин Г.Г., Игнатенко Г.А., Ракитская И.В., Пономарева Е.Ю., Ватулин Н.Т., Бондаренко Ю.Д. Практические аспекты профилактики инфекционного эндокардита. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2564. doi:10.15829/1728-8800-2021-2564

Practical aspects of infective endocarditis prevention

Taradin G.G.^{1,2}, Ignatenko G.A.¹, Rakitskaya I.V.¹, Ponomareva E.Yu.³, Vatutin N.T.^{1,2}, Bondarenko Yu.D.¹

¹M. Gorky Donetsk National Medical University. Donetsk; ²V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery. Donetsk, Donetsk People's Republic/Ukraine; ³V.I. Razumovsky Saratov State Medical University. Saratov, Russia

The review is devoted to the practical aspects of infective endocarditis (IE) prevention, the issues of which, as before, remain the subject of lengthy discussions. Despite repeatedly updated national and international guidelines on this topic, medical practitioners are not always fully aware of antibiotic prophylaxis of IE. After a brief consideration of the etiological, pathogenetic features and risk factors of the disease, the main provisions of 2015 European Society of Cardiology guidelines on IE prevention, which were approved by the Russian Society of Cardiology, are presented. The categories of patients with the highest risk of IE, procedures associated with an increased risk of IE (dental and other invasive procedures) are described in detail. The main practical approaches to the identification of risk groups and performing invasive procedures that influence the decision to prescribe

antibiotic prophylaxis are described. Particular attention is paid to the characteristics of both first-line antibiotic drugs and alternative agents for penicillin allergy or in cases of β-lactamase secreting pathogens.

Keywords: infective endocarditis, prevention, practical aspects, international guidelines, antibiotics.

Acknowledgements. The authors are deeply grateful to Dr. Elena G. Sergeeva for valuable advice in writing an article.

Taradin G.G.* ORCID: 0000-0003-3984-8482, Ignatenko G.A. ORCID: 0000-0003-3611-1186, Rakitskaya I.V. ORCID: 0000-0003-2694-6614, Ponomareva E.Yu. ORCID: 0000-0001-6187-7525, Vatutin N.T. ORCID: 0000-0003-4307-1522, Bondarenko Yu.D. ORCID: 0000-0002-4296-5906.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: taradin@inbox.ru

Тел.: +38 (071) 359-32-44

[Тарадин Г.Г.* — к.м.н., доцент, зав. кафедрой терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядька, с.н.с. отдела неотложной кардиологии и кардиохирургии, ORCID: 0000-0003-3984-8482, Игнатенко Г.А. — д.м.н., профессор, член-корр. НАМНУ, ректор, зав. кафедрой пропедевтической и внутренней медицины, ORCID: 0000-0003-3611-1186, Ракитская И.В. — к.м.н., доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядька, ORCID: 0000-0003-2694-6614, Пономарева Е.Ю. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-6187-7525, Ватулин Н.Т. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, руководитель отдела кардиохирургии и неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-4307-1522, Бондаренко Ю.Д. — студентка, ORCID: 0000-0002-4296-5906].

*Corresponding author: taradin@inbox.ru

Received: 21/04-2020

Revision Received: 27/05-2020

Accepted: 23/06-2020

For citation: Taradin G. G., Ignatenko G. A., Rakitskaya I. V., Ponomareva E. Yu., Vatutin N. T., Bondarenko Yu. D. Practical aspects of infective endocarditis prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2564. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2564

АБ — антибиотик, АБП — антибактериальная профилактика, ВПС — врожденный порок сердца, ДИ — доверительный интервал, ИК — искусственный клапан, ИЭ — инфекционный эндокардит, КР — класс рекомендаций, ОР — отношение рисков, УД — уровень доказательности, ФР — факторы риска, АНА — American Heart Association (Американская ассоциация сердца), ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов).

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — заболевание инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя на поверхности эндокарда, эндотелия начальных отделов крупных сосудов, а также внутрисердечных искусственных материалах, характеризующееся, как правило, быстрым развитием клапанной недостаточности и системными эмболическими осложнениями [1-4].

Частота ИЭ в общей популяции невысока и варьирует в диапазоне от 1,5 до 11,6 случаев на 100 тыс. населения [5-9]. При этом внутригоспитальная летальность при ИЭ достигает 6,9-20%, а годовичная смертность — 40% [5, 10-14]. Усилия и затраты, направленные на предотвращение развития столь серьезного заболевания, как ИЭ, в случае их успеха вполне оправданы, и несоизмеримы с таковыми по длительному наблюдению и лечению ИЭ, включая продолжительную антибактериальную терапию, кардиохирургические методы, неоднократное использование визуализирующих методов диагностики, лечение осложнений и т.п. [15, 16]. При разработке превентивных мер усилия специалистов направлены, прежде всего, на создание адекватных программ антибактериальной профилактики (АБП) ИЭ. К настоящему времени по этой важной проблеме имеются разнообразные рекомендации, опубликованные национальными и международными научными сообществами [17]. В Российской Федерации приняты рекомендации по АБП ИЭ от Рабочей группы Европейского общества кардиологов (ESC — European Society of Cardiology), изданные в 2015г [18] и переведённые на русский язык в 2016г [19, 20].

Эффективная профилактика ИЭ предполагает понимание этиологии, механизмов развития заболевания, оценку категорий пациентов, имеющих высокий риск его возникновения и доскональное знание самих превентивных мероприятий [21]. Несмотря на доступность и относительную простоту рекомендаций по АБП ИЭ, практические врачи, сталкивающиеся с группами больных, имеющими риск развития ИЭ, в целом недостаточно осведомлены о практических аспектах предупреждения заболевания, о чём свидетельствуют результаты исследований зарубежных коллег [22-29]. Целью

представленного обзора является освещение различных аспектов ИЭ, касающихся, прежде всего, практических подходов к его профилактике.

1. Этиология

Среди возбудителей ИЭ преобладает кокковая флора: стафилококки и стрептококки ответственны за 70-80% случаев [30, 31]. *Staphylococcus aureus* остается доминирующим патогеном, вызывающим ИЭ в 25-30% случаев, при этом доля коагулазонегативных стафилококков составляет 8-11% [4, 9, 31, 32]. Стрептококки, в основном группы *Viridans*, вызывают заболевание примерно в 30% случаев, среди которых наиболее часто выявляются представители группы *Streptococcus bovis*, в частности *S. equinus*, *S. gallolyticus* (обнаруживаемые в 20-50% случаев), *S. infantarius* и др. штаммы [4]. Энтерококки, особенно *Enterococcus faecalis*, ответственны за 10-15% случаев и считаются третьей по частоте причиной ИЭ [9, 30, 31]. В последнее время частота стрептококков в качестве возбудителей ИЭ стала снижаться в отличие от стафилококков и энтерококков [33].

Грамотрицательные микроорганизмы, включая представителей группы НАСЕК (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* и подвиды *Kingella*), являются возбудителями ИЭ в 3-5% случаев, и намного реже — не-НАСЕК патогены, такие как *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, штаммы *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus mirabilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter cloacae* и др.

Грибковая флора редко выступает в роли этиологического фактора ИЭ (до 2%), преимущественно у иммуносупрессивных пациентов и внутривенных наркоманов и, нередко, — в ассоциации со стафилококками [3, 34]. Однако немногочисленные случаи ИЭ, вызванного преимущественно подвидами *Candida*, представляют значительные сложности для диагностики и лечения [33]. В ~10-20% случаев ИЭ культура крови остается отрицательной, что чаще всего связано с предшествующим установлению диагноза и забору крови приемом антибактериальных препаратов. Кроме того, причиной отрицательных результатов гемокультуры являются штаммы микроорганизмов, которые трудно изолировать при использовании обычных микробиологических технологий: *Coxiella burnetii*, *Bartonella* и *Tropheryma whippelii* [4, 16, 30, 35].

Таблица 1

Предрасполагающие ФР развития ИЭ

Общие ФР (некардиальные)	Кардиальные ФР
<ul style="list-style-type: none"> • Пожилой возраст • Сопутствующие заболевания: <ul style="list-style-type: none"> — Сахарный диабет — Болезни кишечника, включая злокачественные новообразования — Заболевания урогенитального тракта — Сердечная недостаточность — Хроническая почечная недостаточность — Цирроз печени • Внутривенная наркомания/длительное введение лекарственных препаратов • Перенесенные диагностические и лечебные инвазивные вмешательства при заболеваниях, в частности: <ul style="list-style-type: none"> — Полости рта — Желудочно-кишечного тракта — Урогенитальной системы — Почек (гемодиализ) — Наличие внутривенных шунтов, катетеров — Выполнение татуировок, пирсинга, косметологических процедур, связанных с повреждением кожи и слизистой • Инфекционные синдромы (бактериемия, сепсис, ограниченные или распространенные инфекционные очаги) • Гиперкоагуляционные состояния • Трансплантация органов и гемопоэтических клеток • Иммунодефицитные состояния, иммуносупрессивная терапия 	<ul style="list-style-type: none"> • Перенесенные заболевания клапанного аппарата сердца (в анамнезе): <ul style="list-style-type: none"> — ИЭ — Ревматический эндокардит — Эндокардит другой воспалительной природы: <ul style="list-style-type: none"> эндокардит Либмана-Сакса — Ревматоидный артрит — Анкилозирующий спондилоартрит — Системные васкулиты • Возрастные изменения клапанного аппарата: <ul style="list-style-type: none"> — Кальцификация митрального кольца и аортального клапана, дегенеративные изменения клапанов — Атеросклеротическое поражение клапанов — Небактериальный тромботический эндокардит — Папиллярная фиброэластома (разрастания Ламбла) — Не прооперированные ВПС или с постоперационными паллиативными шунтами, кондуитами или другими протезами • ИК сердца (или искусственный материал), наличие любого искусственного имплантированного устройства, в т.ч. кардиовертера-дефибриллятора, электрокардиостимулятора • Ишемическая болезнь сердца • Артериальная гипертензия • Длительная антикоагулянтная терапия

Знание основных возбудителей ИЭ помогает использовать в профилактических целях антибактериальные средства с широким спектром действия, направленные на предупреждение развития, прежде всего, стафилококкового, стрептококкового и энтерококкового эндокардитов.

2. Особенности патогенеза

Согласно современным представлениям, формирование микробной вегетации — основного морфологического субстрата ИЭ — осуществляется в 3 стадии [21]. Первоначальный этап — бактериемия, обусловленная попаданием бактерии в системный кровоток из полости рта, гастроинтестинального или урогенитального тракта либо через кожу, венозные катетеры или после инвазивных медицинских или хирургических манипуляций. Второй этап — адгезия: в то время как нормальный неповрежденный эндотелий эндокарда или клапанов устойчив к бактериальной адгезии, бактерии (особенно грамположительные) способны прикрепляться к аномальному или поврежденному эндотелию с помощью поверхностных адгезинов [21, 36]. Эти специализированные белки являются связующим звеном бактериальной адгезии к белкам внеклеточного матрикса хозяина, чему способствуют тромбоцитарные микротромбы и фибрин.

И, наконец, бактериальная адгезия способствует росту колоний микроорганизмов, при ко-

тором бактериальное размножение происходит параллельно с миграцией лейкоцитов, инфильтрацией, воспалением, приводящим в итоге к образованию зрелой вегетации [37].

Большинство микроорганизмов, ассоциирующихся с ИЭ, включая стафилококки, стрептококки и энтерококки, а также менее распространенные возбудители, такие как подвиды *Candida* и *Pseudomonas aeruginosa*, продуцируют биоплёнку, которая позволяет бактериальному скоплению проникать в экстрацеллюлярный слизеподобный матрикс с дистанционными межмикробными взаимодействиями и синхронизированной экспрессией генов, ускоряющей образование и созревание вегетации [37]. Кроме того, образовавшаяся биоплёнка защищает бактерии от иммунного ответа хозяина и препятствует антимикробной активности [38].

На основании приведенных выше особенностей патогенеза ИЭ экспертами Рабочей Группы ESC (2015) сформулирован основной принцип АБП: предотвращение прикрепления бактерий к эндокарду при транзитной бактериемии, возникающей после инвазивных процедур [18].

3. Факторы риска (ФР)

ФР ИЭ можно условно разделить на 2 группы. Наличие общих ФР, обусловленных сопутствующими заболеваниями, возрастом, иммунодефицитными состояниями, предрасполагает к колониза-

ции, попаданию в кровоток возбудителя и снижению иммунного ответа организма. К кардиальным ФР относятся ранее перенесенный ИЭ любой этиологии, наличие искусственных клапанов (ИК), шунтов, электродов кардиальных устройств и т.д., что способствует адгезии микроорганизмов к эндотелию клапанов, полостей сердца и крупных сосудов (таблица 1) [3, 9, 33, 39, 40].

Тщательный сбор анамнестических данных и клиническое обследование имеют важнейшее значение для оценки уязвимости пациента к ИЭ. Современные руководства не предусматривают проведение АБП перед любой инвазивной процедурой пациентам, не имеющим вышеперечисленных ФР. В то же время, наличие состояний, определяющих наивысший риск развития ИЭ, диктует выполнение АБП в обязательном порядке перед инвазивными, в большей степени стоматологическими процедурами.

4. Действующие национальные и международные рекомендации по профилактике ИЭ

История развития концепции АБП насчитывает ~100 лет, когда в начале XXв возникло предположение, что полость рта является входными воротами инфекции, приводящей к ИЭ. В 1923г британские ученые Lewis T и Grant R [41] предположили, что попадание бактерий после стоматологических манипуляций может приводить к ИЭ. Ведущее положение *Streptococcus viridans* среди патогенов, ответственных за заболевание, впервые продемонстрировано в 1935г [42]. Первые рекомендации по АБП ИЭ у лиц с предрасполагающими кардиальными заболеваниями были представлены в 1955г в руководстве Американской ассоциации сердца (АНА — American Heart Association) [43] и в дальнейшем неоднократно переиздавались.

В настоящий момент имеется несколько национальных и международных рекомендаций по АБП. В частности, изданы рекомендации Австралии 2008г [44], Великобритании 2008г (дополненные в 2015 и 2016гг) [45], Франции 2011г [46], АНА 2017г [47], ESC 2015г [18], Японского общества по кровообращению, 2019г [48] и других стран.

5. Рекомендации ESC, 2015г

С учетом того, что Российское общество кардиологов поддерживает рекомендации ESC 2015г, считаем целесообразным подробнее остановиться на их основных положениях, касающихся практических аспектов профилактики ИЭ. Отдельно приведены выборочные сведения из рекомендаций других научных обществ для сравнительной оценки наиболее важных положений.

5.1. Категории пациентов наивысшего риска развития ИЭ

АБП ИЭ показана в тех случаях, когда пациентам наивысшего риска развития ИЭ и его осложнений планируется выполнение процедур, сопря-

женных с повышенным риском развития этого заболевания.

Согласно рекомендациям ESC 2015г, выделяются 3 категории пациентов наивысшего риска развития ИЭ [18]:

1. Больные с ИК или искусственным материалом, использованным при хирургической коррекции клапана. К этой группе относятся также лица с внутрисердечными протезными материалами/клапанами, установленными катетерными методами и гомографтами.

2. Больные с ранее перенесенным ИЭ.

3. Пациенты с не прооперированным цианотичным врожденным пороком сердца (ВПС) или имеющие ВПС с постоперационными паллиативными шунтами, кондуитами или другими протезами. После хирургической коррекции без резидуальных дефектов Рабочая Группа рекомендует проведение АБП ИЭ в течение первых 6 мес. после процедуры до полной эндотелиализации протезного материала.

АБП не рекомендуется больным, имеющим промежуточный риск ИЭ, т.е. с любой другой формой поражения нативного клапана, включая наиболее часто встречающиеся состояния: двустворчатый аортальный клапан, пролапс митрального клапана и кальцифицированный аортальный стеноз.

В руководстве АНА 2014г [5] к отмеченным группам больных добавлены реципиенты донорского сердца с клапанной регургитацией вследствие структурно изменённого клапана. Касаясь принципов АБП при аннулопластике с применением кольца, использовании устройств Амплатцера, МитраКлипс, неохорд, в руководстве отмечалось, что в связи с недостатком данных и спорадическими случаями инфицирования устройств, в настоящее время нет убедительных доказательств в пользу АБП, и было введено следующее дополнение: “при отсутствии у больного других рисков интракардиальной инфекции” [5]. Однако тремя годами позже АНА выпускает обновленные рекомендации по ведению больных с клапанными поражениями сердца, где аннулопластика с применением кольца или установка неохорд рассматриваются как состояния, требующие АБП ИЭ [47].

Эксперты Японского общества по кровообращению (2019) [48] рекомендуют назначать АБП не только пациентам, относящимся к категории наивысшего риска, но и лицам умеренного риска, к которым относится большинство пациентов с ВПС, приобретенными пороками сердца, гипертрофической кардиомиопатией с обструкцией выносящего тракта левого желудочка, пролапсом митрального клапана с регургитацией (класс рекомендаций (КР) IIa, уровень доказательности (УД) C) и больным с интракардиальным устройством (электрокардиостимулятор, имплантированный кардиовертер-де-

Таблица 2

**Меры неспецифической профилактики,
рекомендованные для лиц высокого и промежуточного риска развития ИЭ**

Эти меры в идеале должны применяться в общей популяции, но с особым вниманием у пациентов высокого риска:
• Соблюдение строгой гигиены зубов и кожи. Стоматологический осмотр должен выполняться 2 раза в год у пациентов с высоким риском и ежегодно у остальных
• Дезинфекция ран
• Эрадикация или уменьшение хронического бактериального носительства (на коже, в моче)
• Применение антибиотиков с лечебной целью при любом очаге бактериальной инфекции
• Запрет самолечения антибиотиками
• Применение строгих мер инфекционного контроля при любой процедуре повышенного риска
• Не рекомендовать нанесение татуировок и выполнение пирсинга
• Ограничение по возможности использования инфузионных катетеров и инвазивных процедур. Предпочтение периферическим, а не центральным катетерам; систематическая замена периферического катетера каждые 3-4 сут. Строгое выполнение процедур ухода за центральными и периферическими канюлями

Примечание: адаптировано из Habib G, et al. (2015) [14].

фибриллятор), а также пациентам, имеющим длительно установленные центральные венозные катетеры (КР IIb, УД С).

Кроме того, больным, имеющим промежуточный или высокий риск ИЭ, следует рекомендовать соблюдать мероприятия по дентальной и кожной гигиене [49]. Эти меры по общей гигиене применимы для больных и работников здравоохранения и идеально подходят для населения в целом, учитывая тот факт, что ИЭ развивается и без кардиальных ФР (таблица 2) [18].

Таким образом, при обсуждении необходимости назначения пациенту антибиотика (АБ) перед инвазивными процедурами большое значение отводится тщательному сбору всех анамнестических сведений в отношении ранее перенесенного ИЭ, кардиохирургического вмешательства с имплантацией ИК или материала, включая установленные с помощью катетерных методик. Беседа с больным или его родственниками с изучением амбулаторной карты окажет существенную помощь в принятии решения, т.к. об операциях на сердце больные помнят практически всю свою жизнь, а при осмотре часто виден послеоперационный рубец, свидетельствующий о перенесенной кардиохирургической операции. Особое внимание стоит уделять эхокардиографическому исследованию, т.к. врачи-функционалисты практически всегда обнаруживают ИК или паллиативный шунт (конduit). Для стоматологов, вынужденных в этой ситуации заниматься сбором специфического кардиологического анамнеза, требуется проведение соответствующих образовательных мероприятий по изучению основ АБП. В сложных случаях, неясным или давним анамнезом вероятного перенесенного ИЭ или ранней кардиохирургической коррекции клапанного дефекта (имплантация ИК), вполне обосновано направление на консультацию к кардиологу (кардиохирургу)

для уточнения имеющегося диагноза с указанием кардиальной патологии в анамнезе.

5.2. Процедуры повышенного риска

АБП рекомендована пациентам с кардиальной патологией наивысшего риска перед инвазивными стоматологическими процедурами, включающими [18]:

- манипуляцию с тканью десны,
- процедуры в периапикальной области,
- перфорацию слизистой оболочки (КР IIa, УД С).

Оценка процедур повышенного риска ИЭ предполагает рассмотрение различных параметров. К ним относятся: 1) количество выявленных возбудителей ИЭ (инокулята), колонизирующих область, которые могут попасть в кровоток в случае инвазивной процедуры; 2) массивность кровотечения, вызванного процедурой; 3) пропорция положительных гемокультур после процедуры (таблица 3); 4) выраженность бактериемии после процедуры; 5) длительность бактериемии; 6) число зарегистрированных случаев ИЭ после конкретной процедуры [50, 51].

По результатам исследований отмечаются значительные различия в частоте и выраженности указанных характеристик после стоматологических процедур. Например, бактериемия выявляется у 10-95% пациентов после удаления зуба (таблица 3), что, вероятно, указывает на неоднородность этих процедур, состояния организма и используемых методов исследования. Из-за несоответствия данных трудно четко определить критерии для выявления факторов риска. Учитывая наличие кумулятивной бактериемии в повседневной жизни и несмотря на высокую распространенность предрасполагающей кардиальной патологии среди населения в целом, частота ИЭ на удивление низкая [50]. Вероятно, существует генетическая предрас-

Таблица 3

Частота обнаружения положительной гемокультуры
после различных стоматологических действий и процедур

Стоматологическая процедура	Пропорция позитивной гемокультуры
Жевание жевательной резинки	17-51%
Чистка зубной щёткой или ирригация полости рта	0-50%
Чистка зубной нитью	20-60%
Осмотр полости рта и зубов	17%
Полировка зубов	24%
Интралигаментарная инъекция местного анестетика	97%
Установка матрицы	32%
Установка коффердама	29-30%
Медленное сверление	12%
Быстрое сверление	4%
Экстракция одного зуба	18-94%
Экстракция нескольких зубов	10-85%
Снятие зубных отложений	8-79%
Периодонтальная хирургия	32-88%
Инструментальная эндодонтия	20-42%
Удаление послеоперационного шва	5%
Внутриканальная терапия	42%

Примечание: данные суммированы из Duval X и Leport C (2008) [40] и Японского общества по кровообращению, 2019 [39].

положенность, определяющая особые адгезивные свойства эндотелия и способность прикрепления к нему микроорганизмов. В этом случае идентификация соответствующих генетических особенностей может позволить чётче сфокусировать профилактические меры на пациентах, имеющих высокий риск ИЭ [50].

Перед процедурами, вызывающими умеренные частоту и степень бактериемии, АБП может рассматриваться при выполнении множественных манипуляций, в тех случаях, когда процедура занимает длительное время или на фоне заболеваний пародонта [52].

АБП не рекомендуется при вмешательствах с низкой вероятностью бактериемии, таких как:

- инъекции для местной анестезии в неинфицированной ткани;
- лечение поверхностного кариеса;
- рентгенография зубов;
- установка ортодонтических брекет-систем и их коррекция;
- после выпадения молочных зубов;
- травмы губ или слизистой рта (КР III, УД С).

5.3. Другие процедуры

Согласно руководству по ведению ИЭ ESC (2015), системная АБП не рекомендуется для нестоматологических процедур. Антибактериальная терапия необходима лишь в тех случаях, когда инвазивные манипуляции выполняются “в контексте инфекций” [18]. Пациенты, относящиеся к категории наивысшего риска развития ИЭ, которым планируется проведение инвазивной процедуры

на респираторном тракте для лечения диагностированной инфекции (например, дренаж абсцесса), должны получать АБ, содержащие препараты с антистафилококковой активностью. В тех случаях, когда имеется инфекционное заболевание или антибактериальная терапия показана для предупреждения инфицирования раны или развития сепсиса при выполнении процедур на желудочно-кишечном или урогенитальном тракте, целесообразно назначение АБ, активных в отношении энтерококков.

Для этой же группы больных наивысшего риска развития ИЭ и его осложнений при проведении хирургических процедур, затрагивающих инфицированную кожу, включая абсцесс полости рта, кожную структуру или мышечно-скелетную ткань, оправдано назначение терапевтического режима, содержащего препараты, активные против стафилококков и β -гемолитических стрептококков [18].

С ростом сообщений о развитии ИЭ после татуировок и пирсинга, особенно пирсинга языка, учитывая отсутствие достоверных данных о взаимосвязи между этими видами манипуляций и ИЭ, важно информировать людей о возможных последствиях и отговаривать не только лиц категории наивысшего риска, но и лиц с неизменными нативными клапанами. Проведение АБП перед процедурой не рекомендуется, но если она всё же выполняется, то её следует осуществлять в строго стерильных условиях.

Больным, подвергающимся имплантации ИК, любого типа искусственного материала или электрокардиостимулятора, необходимо назначить пе-

Таблица 4

Рекомендованные режимы антибактериальной профилактики
перед выполнением стоматологических процедур
высокого риска у пациентов наивысшего риска

Ситуация	Антибиотик	Однократная доза за 30-60 мин до процедуры	
		Взрослые	Дети
Нет аллергии на пенициллин или ампициллин	Амоксициллин или ампициллин ^a	2 г <i>per os</i> или в/в	50 мг/кг <i>per os</i> или в/в
Аллергия на пенициллин или ампициллин	Клиндамицин	600 мг <i>per os</i> или в/в	20 мг <i>per os</i> или в/в

Примечание: в/в — внутривенно; ^a — в качестве альтернатив цефалексин 2 г в/в взрослым или 50 мг/кг в/в детям; цефазолин 1 г в/в взрослым или 50 мг/кг в/в детям. Цефалоспорины не следует назначать пациентам с анафилактическими реакциями, ангио-отёком или уртикарной сыпью после применения пенициллина или ампициллина вследствие их перекрёстной чувствительности. Адаптировано из Habib G, et al. (2015) [14].

риоперационную АБП из-за повышенного риска и неблагоприятного исхода инфекционных осложнений. Наиболее частыми возбудителями ранних инфекционных осложнений ИК (до года после операции) являются коагулазонегативные стафилококки и *S. aureus*. Профилактику следует начинать непосредственно перед процедурой, повторить, если операция пролонгируется, и закончить спустя 48 ч после вмешательства. В рандомизированных исследованиях показана эффективность внутривенного введения 1 г цефазолина для предупреждения локальных и системных инфекций до имплантации электрокардиостимулятора [18].

Представляют интерес данные, полученные Janszky I, et al. (2018) [53], о взаимосвязи между выполненными нестоматологическими инвазивными процедурами и развитием в последующие 12 нед. ИЭ у 7013 больных за период исследования 14 лет. С повышенным риском ИЭ ассоциировались такие процедуры, как колоноскопия (относительный риск (ОР) 2,89; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,35-6,17), гемотрансфузии (ОР 5,50; 95% ДИ: 1,22-24,80), коронароангиография (ОР 4,75; 95% ДИ: 1,61-13,96), гемодиализ (ОР 4,00; 95% ДИ: 0,85-18,84), гемодиализ (ОР 4,33; 95% ДИ: 2,10-8,95), пункция костного мозга (ОР 4,33; 95% ДИ: 1,24-15,21) и некоторые эндоскопические манипуляции, особенно бронхоскопия (ОР 5,00; 95% ДИ: 1,10-22,82) [53]. Кроме того, сердечно-сосудистые процедуры, включая аортокоронарное шунтирование, манипуляции на коже и ранах, были связаны с наиболее высоким риском ИЭ. Авторы, не ставившие целью своего исследования оценку эффективности АБП, полагают, что ряд нестоматологических инвазивных вмешательств отчётливо ассоциируются с возросшим риском ИЭ. Медицинские работники, выполняющие инвазивные процедуры у пациентов, подверженных риску ИЭ, должны рассмотреть все возможные превентивные меры для его снижения. Кроме того, осведомленность врачей о повышенном риске в уязвимом периоде после этих процедур будет способствовать

более ранней диагностике ИЭ с лучшими шансами на успешную терапию [53].

6. Режимы АБП ИЭ

АБ, назначаемые с профилактической целью, должны эффективно влиять, прежде всего, на стрептококки группы *Viridans*. В руководстве ESC 2015г (таблица 4) в качестве препарата выбора для профилактики ИЭ указывается амоксициллин: 2 г однократно перорально за 30-60 мин до процедуры [18]. Амоксициллин продемонстрировал эффективность в воздействии на бактериемию, связанную со стоматологическими вмешательствами [54]. Амоксициллин является полусинтетическим аминопенициллином, который может быть инактивирован β-лактамазами. Препарат обладает бактерицидной активностью в отношении стрептококков и энтерококков, достигает пиковых концентраций в течение 1-2 ч после перорального приема и имеет короткий период полураспада (1,5 ч), однако терапевтические концентрации поддерживаются в течение почти 6 ч. Амоксициллин обладает высокой пероральной биодоступностью. Обычная педиатрическая дозировка составляет 50 мг/кг, с максимальной дозой до 2 г. Если пациент не может принимать пероральные препараты, в качестве альтернативы рассматривается парентеральное введение 2 г амоксициллина или ампициллина [52].

Для пациентов с повышенной чувствительностью к пенициллину, в соответствии с рекомендациями ESC (2015) альтернативным препаратом считается клиндамицин 600 мг (от 15-20 мг/кг до 600 мг для детей). Его можно назначать перорально или внутривенно за 30-60 мин до процедуры. Клиндамицин — бактериостатический ингибитор синтеза белка. Пик концентрации в сыворотке крови достигается через 45-60 мин после его перорального приема. Клиндамицин эффективен в отношении стрептококков и метициллин-чувствительных стафилококков. Однако результаты некоторых исследований ставят под сомнение целесообразность его использования для АБП. В исследовании, посвященном оценке эффективности различных ан-

тибактериальных режимов в профилактике бактериемии после экстракции зуба, отмечены лучшие результаты в группе больных, получавших за 1-2 ч до процедуры амоксициллин и моксифлоксацин по сравнению с клиндамицином [54]. Авторы полагают, что в случае аллергии на β -лактамы АБ или их неэффективности, в качестве альтернативы может рассматриваться моксифлоксацин, хотя в самом исследовании частоту возникновения ИЭ и уровень бактериемии в отдаленные периоды после удаления зуба не оценивали. И тем не менее, оценка влияния того или иного АБ в профилактике ИЭ остается до конца не изученной.

Различная оценка эффективности применения тех или иных АБ отражена в разных подходах к АБП ИЭ. И если группа пенициллинов (ампициллин) признается всеми руководствами как АБ выбора первой линии, то в случаях аллергии на ампициллин, ESC (2015) [18] рекомендует применять клиндамицин, а рекомендации АНА (2007), подтвержденные в 2014 и 2017 гг [5, 47], предлагают более широкий перечень АБ (цефалексин, клиндамицин, азитромицин или кларитромицин). Несмотря на высокую эффективность фторхинолонов (в частности, моксифлоксацина), продемонстрированную в отдельных сообщениях, ESC (2015) не рекомендует их назначать, как и гликопептиды, с профилактической целью в связи с недоказанной эффективностью и возможной индукцией антибиотикорезистентности. От использования цефалоспоринов следует воздержаться у пациентов с аллергическими реакциями на пенициллин (ампициллин, амоксициллин) в анамнезе (анафилаксия, ангионевротический отек или крапивница) из-за возможной перекрестной чувствительности [18].

Назначать АБП нужно перед процедурой для того, чтобы минимальная ингибирующая концентрация препарата присутствовала с самого начала манипуляции [52]. Если больной не может принять АБ до процедуры, то его можно ввести в периоде до двух часов после неё, однако отсрочка в лечении может привести к росту бактериемии [55]. Если пациент нуждается в нескольких вмешательствах, профилактика должна повторяться при каждом. По возможности, рекомендуется завершить необходимые вмешательства за один или два сеанса. Учитывая, что повторные воздействия одного и того же АБ увеличивают уровень резистентности, при последующих манипуляциях, лучше выбрать другие АБ [52, 56]. Это могут быть альтернативные режимы второй линии, упоминаемые в руководствах,

или комбинации ингибитора β -лактамаз, таких как амоксициллина-клавуланат или ампициллин-сульбактам [56]. В случае если больной уже принимает препараты пенициллинового ряда, операция может быть отложена до прекращения приема АБ и восстановления флоры полости рта. Если это невозможно, предпочтительно назначить альтернативные АБ. По мнению Zoumpoulakis M, et al. (2016) [55], если пациент уже получает длительную антибактериальную терапию, которая также показана для профилактики ИЭ при стоматологических процедурах, целесообразно выбрать АБ другой группы вместо увеличения дозировки принимаемого препарата. По возможности следует отложить стоматологическую процедуру как минимум на 10 дней после завершения предыдущей антибактериальной терапии для восстановления обычной микрофлоры полости рта.

Заключение

АБП является необходимой и эффективной стратегией в снижении заболеваемости ИЭ и тяжести его осложнений. Имеющиеся рекомендации, разработанные национальными и международными ассоциациями и научными обществами, содержат обоснованные принципы определения групп риска больных, оценки процедур, сопряженных с риском развития ИЭ, и выбора антибактериального препарата. Учитывая широкий спектр ФР ИЭ и их частое сочетание в клинической практике, полагаем, что в каждой конкретной ситуации при решении вопроса о назначении или отказе от АБП перед инвазивными процедурами, позиция врача должна определяться, исходя из минимизации вероятности развития ИЭ. Выбирая антибактериальный препарат, при очевидных преимуществах АБ пенициллинового ряда, необходимо также учитывать имеющийся аллергический фон, вероятность ИЭ, вызванного β -лактамазными возбудителями и резистентной флорой. В таких ситуациях можно использовать альтернативы пенициллиновым производным, в частности клиндамицин, кларитромицин и азитромицин.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность доктору Елене Геннадьевне Сергеевой за ценную консультативную помощь при написании рукописи.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Vatutin NT, Taradin GG, Chaus EA, et al. Infective endocarditis in the elderly: from etiological features to treatment and prevention. Russian Journal of Cardiology. 2016;1(129):80-9. (In Russ.) Вату́тин Н.Т., Тара́дин Г.Г., Чаус Е.А. и др. Инфекционный эндокардит у пожилых: от этиологических особенностей до лечения и профилактики. Российский кардиологический журнал. 2016;1(129):80-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-1-80-89.
- Infective endocarditis. Eds: Al Dyadyk, AE Bagriy, EA Dyadyk. Donetsk, Izdatel' Zaslavskii A.Yu., 2015. p. 168. (In Russ.) Инфекционный эндокардит. Под ред. А.И. Дядыка, А.Э. Багрия, Е.А. Дядык. Донецк, Издатель Заславский А.Ю., 2015. с. 168. ISBN: 978-617-632-039-5.
- Tyurin VP. Infective Endocarditis: manual. Pod red. akad. RAMN Yu.L. Shevchenko. 2-e izd, GEOTAR-Media, 2012. p. 368. (In Russ.) Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты: руководство. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. 2-е изд., ГЭОТАР-Медиа, 2012. с. 368. ISBN: 978-5-9704-2080-5.
- Hubers SA, DeSimone DC, Gersh BJ, Anavekar NS. Infective endocarditis: a contemporary review. Mayo Clin Proc. 2020 May;95(5):982-97. doi:10.1016/j.mayocp.2019.12.008.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148(1):e1-e132. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.05.014.
- Cahill TJ, Dayer M, Prendergast B, et al. Do patients at risk of infective endocarditis need antibiotics before dental procedures? BMJ. 2017;358:j3942. doi:10.1136/bmj.j3942.
- Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, et al. Trends in infective endocarditis in California and New York State, 1998-2013. JAMA. 2017;317(16):1652-60. doi:10.1001/jama.2017.4287.
- Bin Abdulhak AA, Baddour LM, Erwin PJ, et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990-2010: a systematic review of the literature. Global Heart. 2014;9(1):131-43. doi:10.1016/j.ghart.2014.01.002.
- Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. Clin Med (Lond). 2020 Jan;20(1):31-5. doi:10.7861/clinmed.cme.20.1.1.
- Ponomareva EYu, Landfang CV. The analysis of inpatient mortality in infective endocarditis. Fundamental Researches. 2015;1-6:1222-5. (In Russ.) Пономарева Е.Ю., Ландфанг С.В. Анализ госпитальной летальности при инфекционном эндокардите. Фундаментальные исследования. 2015;1-6:1222-5.
- Tran HM, Truong VT, Ngo TMN, et al. Microbiological profile and risk factors for in-hospital mortality of infective endocarditis in tertiary care hospitals of south Vietnam. PLoS One. 2017;12(12):e0189421. doi:10.1371/journal.pone.0189421.
- Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(1):27-35. doi:10.21037/cdt.2016.08.09.
- Habib G, Erba PA, lung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. Eur Heart J. 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz620.
- Marques A, Cruz I, Caldeira D, et al. Risk factors for in-hospital mortality in infective endocarditis. Arq Bras Cardiol. 2020;114(1):1-8. doi:10.36660/abc.20180194.
- Baddour LM. Infective endocarditis: escalating human and health care burdens. Mayo Clin Proc. 2020 May;95(5):837-9. doi:10.1016/j.mayocp.2020.03.022.
- Gorbich YuL, Karpov IA, Solovey NV, Gorbich OA. Infective endocarditis in the current clinical practice. Clinical infectology and parasitology. 2020;9(1):99-115. (In Russ.) Горбич Ю.Л., Карпов И.А., Соловей Н.В., Горбич О.А. Инфекционный эндокардит в современной клинической практике. Клиническая инфектология и паразитология. 2020;9(1):99-115.
- Taradin GG, Ponomareva EY, Ignatenko GA, et al. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: from the history of the concept to modern recommendations (review). The Russian Archives of Internal Medicine. 2020;10(2):119-30. (In Russ.) Тара́дин Г.Г., Поно́марева Е.Ю., Игна́тенко Г.А. и др. Антибактериальная профилактика инфекционного эндокардита: от истории концепции до современных рекомендаций (обзор литературы). Архивъ внутренней медицины. 2020;10(2):119-30. doi:10.20514/2226-6704-2020-0-2-119-130.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015;36:3075-128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
- Infective Endocarditis. Clinical Recommendations. Ministry of Public Health, Russian Federation, Moscow, 2016; 50 p. (In Russ.) Инфекционный эндокардит. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, 2016; 50 с. <https://racvs.ru/clinic/files/2016/infective-endocarditis.pdf>.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes M, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Infective Endocarditis. Russian Journal of Cardiology. 2016;(5):65-116. (In Russ.) Habib G, Lancellotti P, Antunes M. и др. Рекомендации ESC по ведению больных с инфекционным эндокардитом 2015. Российский кардиологический журнал. 2016;(5):65-116. doi:10.15829/1560-4071-2016-5-65-116.
- Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in infective endocarditis. JACC. 2017;69(3):325-44. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.066.
- Chopra R, Merali R, Paolinelis G, et al. An audit of antimicrobial prescribing in an acute dental care department. Prim Dent J. 2014;3(4):24-9. doi:10.1308/205016814813877270.
- Marra F, George D, Chong M, et al. Antibiotic prescribing by dentists has increased: why? J Am Dent Assoc. 2016;147(5):320-7. doi:10.1016/j.adaj.2015.12.014.
- Cloitre A, Duval X, Hoen B, et al. A nationwide survey of French dentists' knowledge and implementation of current guidelines for antibiotic prophylaxis of infective endocarditis in patients with predisposing cardiac conditions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018;125(4):295-303. doi:10.1016/j.oooo.2017.10.002.
- Nomura R, Kokomoto K, Ohara T, et al. Current knowledge among Japanese experienced general dentists regarding prevention of infective endocarditis. Odontology. 2018;106(3):297-305. doi:10.1007/s10266-018-0344-7.
- Alhuzaimi AN, Bahkley AM, Aljadeed AM, et al. Physicians' knowledge and practice attitudes toward infective endocarditis antibiotic prophylaxis guidelines in Saudi Arabia. J Saudi Heart Assoc. 2019;31(2):88-93. doi:10.1016/j.jsha.2018.11.005.

27. Anguita P, Anguita M, Castillo JC, et al. Are dentists in our environment correctly following the recommended guidelines for prophylaxis of infective endocarditis? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72(1):86-8. doi:10.1016/j.rec.2018.04.029.
28. Thornhill MH, Gibson TB, Durkin MJ, et al. Prescribing of antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis. *J Am Dent Assoc*. 2020;151(11):835-845.e31. doi:10.1016/j.adaj.2020.07.021.
29. Cloitre A, Lesclois P, Trochu Q, et al. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis in patients with predisposing cardiac conditions: French cardiologists' implementation of current guidelines. *Int J Cardiol*. 2020;299:222-7. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.042.
30. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, et al. Laboratory diagnosis of infective endocarditis. *J. Clin. Microbiol*. 2017;55 (9):2599-608. doi:10.1128/JCM.00635-17.
31. Muthiah A, Beitnes JO, Skulstad H. Patients with infective endocarditis referred to Division of Cardiovascular and Pulmonary Diseases at Oslo University Hospital between 2014 and 2017. *Scand Cardiovasc J*. 2020;1-7. doi:10.1080/14017431.2020.1734232.
32. Danilov AI, Kozlov SN, Nikolina EA. Infective endocarditis: current state of the problem. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2020;19(1):211-5. (In Russ.) Данилов А. И., Козлов С. Н., Николina Е. А. Инфекционный эндокардит: современное состояние проблемы. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020;19(1):211-5.
33. Vincent LL, Otto CM. Infective endocarditis: update on epidemiology, outcomes, and management. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(10):86. doi:10.1007/s11886-018-1043-2.
34. Mishchenko AN. Fungal endocarditis: clinic, diagnosis, treatment. *Образование и наука в России и за рубежом*. 2020;65(1):111-4. (In Russ.) Мищенко А. Н. Грибковый эндокардит: клиника, диагностика, лечение. *Образование и наука в России и за рубежом*, 2020;65(1):111-4.
35. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, et al. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;2:16059. doi:10.1038/nrdp.2016.59.
36. Chambers HF, Bayer AS. Native-valve infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2020;383(6):567-76. doi:10.1056/NEJMcpr2000400.
37. Werdan K, Dietz S, Löffler B, et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol*. 2014;(1):35-50. doi:10.1038/nrcardio.2013.174.
38. Elgharably H, Hussain ST, Shrestha NK, et al. Current hypotheses in cardiac surgery: biofilm in infective endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Spring*. 2016;28(1):56-9. doi:10.1053/j.semtcvs.2015.12.005.
39. Karpin VA, Zul'figarova BT, Kuz'mina NV, et al. Infective endocarditis at the turn of the century: a review. *Journal of New Medical Technologies*. 2014;1(8):3-7. (In Russ.) Карпин В. А., Зульфигарова Б. Т., Кузьмина Н. В. и др. Инфекционный эндокардит на рубеже веков: обзор. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014;1(8):3-7. doi:10.12737/5947.
40. Taradin GG, Vatutin NT, Prendergast BD, et al. Features of clinical picture and diagnostics of infectious endocarditis in the elderly. *Russian Heart Journal*. 2016;15(4):246-59. (In Russ.) Тарадин Г. Г., Ватулин Н. Т., Прендергаст Б. Д. и др. Особенности клинической картины и диагностики инфекционного эндокардита у пожилых. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(4):246-59. doi:10.18087/rhj.2016.4.2200.
41. Lewis T, Grant R. Observations relating to subacute infective endocarditis. *Heart*. 1923;10:21e77.
42. Okell CC, Elliott SD. Bacteraemia and oral sepsis: with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. *Lancet*. 1935;226:869e72.
43. Jones TD, Baumgartner L, Bellows MT, et al. (Committee on Prevention of Rheumatic Fever and Bacterial Endocarditis, American Heart Association). Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Circulation*. 1955;11:317-20.
44. Infective Endocarditis Prophylaxis Expert Group. Prevention of endocarditis. 2008 update from Therapeutic Guidelines: Antibiotic version 13, and Therapeutic Guidelines: Oral and Dental version 1. Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited, 2008. https://www.csanz.edu.au/wp-content/uploads/2014/12/Prevention_of_Endocarditis_2008.pdf
45. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. 14.03.2008. Updated at 2018. www.nice.org.uk/CG064
46. Lesclois P, Duffau F, Bensahel J-J, et al. Prescription des Antibiotiques en Pratique bucco-dentaire [Antibiotic prescription in dental and oral surgery: guidelines] ANSM. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 2011:75.
47. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-95. doi:10.1161/CIR.0000000000000503.
48. Nakatani S, Ohara T, Ashihara K, et al. Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2017 guideline on prevention and treatment of infective endocarditis. *Circ J*. 2019;83(8):1767-809. doi:10.1253/circj.CJ-19-0549.
49. Coll PP, Lindsay A, Meng J, et al. The prevention of infections in older adults: oral health. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Feb;68(2):411-6. doi:10.1111/jgs.16154.
50. Duval X, Lepout C. Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(4):225-32. doi:10.1016/S1473-3099(08)70064-1.
51. Lafaurie GI, Noriega LA, Torres CC, et al. Impact of antibiotic prophylaxis on the incidence, nature, magnitude, and duration of bacteremia associated with dental procedures: A systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2019;150(11):948-59.e4. doi:10.1016/j.adaj.2019.06.017.
52. Kaya CT, Erol C. How to achieve infective endocarditis prophylaxis. *e-J Cardiol Pract*. 2018; 16(33). <https://www.escardio.org/vgn-ext-templating/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/vol16no33>.
53. Janszky I, Gémes K, Ahnve S, et al. Invasive procedures associated with the development of infective endocarditis. *JACC*. 2018;71(24):2744-52. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.532.
54. Diz Dios P, Tomás-Carmona I, Limeres Posse J, et al. Comparative efficacies of amoxicillin, clindamycin, and moxifloxacin in prevention of bacteremia following dental extractions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(9):2996-3002. doi:10.1128/AAC.01550-05.
55. Zoumpoulakis M, Anagnostou F, Dalampiras S, et al. Infective endocarditis prophylaxis in patients undergoing oral surgery. *Balk J Dent Med*. 2016;20:5-14. doi:10.1515/bjdm-2016-0001.
56. Pippi R. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: some rarely addressed issues. *Br Dent J*. 2017;222(8):583-7. doi:10.1038/sj.bdj.2017.356.