

**Univerzita Karlova**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**DISERTAČNÍ PRÁCE**

**Michal Pazderník**

**2018**

**Univerzita Karlova**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

Doktorský studijní program

**Vnitřní nemoci**

Klinické projevy infekční endokarditidy v závislosti na infekčním agens  
Clinical manifestations of infective endocarditis depending on infectious agent

**MUDr. Michal Pazderník**

Školitel: prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc.

Obhajoba dne:

Hradec Králové, 2018

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 2018

podpis autora:

## PODĚKOVÁNÍ

Chtěl bych poděkovat všem, kteří se podíleli na studiích o infekční endokarditidě a na mém postgraduálním studiu jako takovém. Dále také hlavně I. interní kardiologické klinice ve Fakultní nemocnici Hradec Králové a Klinice kardiologie IKEM v Praze, odkud pocházel sběr dat. Největší poděkování však patří mému školiteli profesoru Janu Vojáčkovi, dále pak panu profesorovi Josefu Kautznerovi, docentu Janu Šochmanovi a doktorům Radku Pelouchovi a Peteru Wohlfahrtovi. Bez jejich pomoci bych neměl možnost tuto disertační práci zrealizovat.

## **OBSAH**

PROHLÁŠENÍ .....	3
1 POUŽITÉ ZKRATKY .....	6
2 SOUHRN SOUČASNÝCH POZNATKŮ .....	8
2.1 Definice a patogeneze .....	9
2.2 Klasifikace a terminologie.....	12
2.3 Epidemiologie .....	13
2.4 Predispozice.....	13
2.5 Diagnóza.....	14
2.6 Diagnostická kritéria .....	20
2.7 Etiologie .....	23
2.8 Léčba .....	27
2.9 Profylaxe a prevence IE .....	29
3 VÝZKUMNÁ ČÁST .....	31
3.1 Hypotéza a cíle práce .....	31
3.2 Metodika práce .....	31
3.3 Statistická analýza souboru .....	37
3.4 Definice .....	37
3.5 Klinická část disertační práce.....	38
4 ZÁVĚR .....	87
5 POUŽITÁ LITERATURA .....	90
6 PŘÍLOHY .....	107
6.1 Seznam obrázků .....	107
6.2 Seznam tabulek.....	107
6.3 Seznam grafů.....	108

## 1 POUŽITÉ ZKRATKY

ACM	Arteria cerebri media
ATB	Antibiotická terapie
AV	Atrio-ventrikulární (síňo-komorový)
BMI	Body-mass index
CMP	Cévní mozková příhoda
CNS	Centrální nervová soustava
CRP	C-reaktivní protein
CT	Computed tomography (Výpočetní tomografie)
DKMP	Dilatační kardiomyopatie
DM	Diabetes mellitus
<i>E. Coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDD	End-diastolický
EKG	Elektrokardiogram
EF	Ejekční frakce
ESC	Evropská kardiologická společnost
EURO-ENDO	Registr IE organizovaný ESC
IE	Infekční endokarditida
GIT	Gastro-intestinální trakt
HACEK	Haemophilus aphrophilus, Actinobacillus actinomycetecomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae
HCD	Horní cesty dýchací
HD	Hemodialýza
HR	Hazard ratio
CHOPN	Chronická obstrukční plicní nemoc
CHSS	Chronické srdeční selhání
IKEM	Institut klinické a experimentální medicíny
ICD	Kardioverter-defibrilátor
I.V.	Intravenózní
KCH	Kardiochirurgie
KNE	Kultivačně negativní endokarditidy
KNS	Koaguláza negativní stafylokoky
LK	Levá komora

LVOT	Výtokový trakt levé komory
MIC	Minimální inhibiční koncentrace
MR	Magnetická rezonance
MRSA	Meticilin-rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i>
MVP	Prolaps mitrální chlopně
NO	Oxid dusnatý
NTE	Nebakteriální trombotická endokarditida
NVE	Native valve endocarditis (IE nativní chlopně)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
PCR	Polymerázová řetězová reakce
PM	Pacemaker (kardiostimulátor)
PMCH	Prolaps mitrální chlopně
PSA	Pseudoaneurysma
PVE	Prosthetic valve endocarditis (IE na chlopenní protéze)
RIA	Ramus interventricularis anterior
RCHS	Revmatická choroba srdeční
RTG	Vyšetření Rentgenovým zářením
SLE	Systémový lupus erythematoses
SPECT	Jednofotonová emisní výpočetní tomografie
SS	Srdeční selhání
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
TAVI	Transkatetrová implantace aortální chlopně
TPG	Transprotézový gradient
TTE	Transtorakální echokardiografické vyšetření
TEE	Transesofageální echokardiografické vyšetření
UZ	Ultrazvukové vyšetření
VVS	Vrozená vada srdeční

## 2 SOUHRN SOUČASNÝCH POZNATKŮ

Pro stále extrémně vysokou četnost komplikací a úmrtnost vyžaduje diagnostika a léčba infekční endokarditidy (IE) komplexní multi-disciplinární přístup. Rozhodovací algoritmus v dnešní době řídí Heart team, což je soubor specialistů, mezi které patří kardiolog, echokardiografista či jiný odborník na zobrazovací metody, mikrobiolog, neurolog, kardiochirurg a kardioanesteziolog. Průměrná incidence IE se pohybuje v rozsahu 1,9-6,2 případů/100 000 obyvatel ročně<sup>1</sup>. V atypických podmínkách jako je populace s vysokým podílem i.v. narkomanů či přestárlá populace může být mnohonásobně vyšší. S největším rizikem vzniku IE jsou spojovány osoby s určitými predispozicemi pro toto onemocnění, jako například pacienti s revmatickou chorobou srdeční, vrozenými vadami srdečními, jako je dvojcípá aortální chlopeň, pacienti s protetickými chlopeními náhradami či intravenózní narkomani<sup>2</sup>. I přes téměř kompletní vymýcení revmatické horečky v zemích střední a západní Evropy je dokumentováno ze souborů těchto zemí až 20 % pacientů<sup>3</sup>, kteří tuto nemoc před několika desítkami let prodělali. Tato překvapivě vysoká čísla jsme zaznamenali také u našich pacientů, kde anamnézu revmatické choroby srdeční uvádělo celých 14 % pacientů. Všichni tito jedinci představují populaci se zvýšeným rizikem rozvoje IE a mělo by být u každého z nich při počínajících projevech jakékoliv infekce myšleno na možnost IE a eventuální protibakteriální terapie antibiotiky by měla být indikována s rozvahou. Již po jedné dávce antibiotické terapie je totiž možnost stanovení správné diagnózy výrazně snížena, ne-li znemožněna. Dostupná literatura popisující případy IE s negativními hemokulturami prokazuje četnost až 30 % z celkového počtu zařazených pacientů, tyto jsou následně doprovázeny četnými komplikacemi a zvýšenou mortalitou<sup>3,4</sup>.

Jedním z charakteristických rysů IE je také to, že klinické projevy tohoto onemocnění jsou velmi odlišné v závislosti na geografické poloze. Příkladem může být rozdílná incidence intravenózních uživatelů drog, kultivačně negativních endokarditid, porevmatických chlopenních vad a také stále zvyšující se trend užití mechanických implantabilních materiálů<sup>4-5</sup>. I přesto, že je z výše uvedených důvodů velmi důležité analyzovat charakter IE v lokálních podmínkách, je v historii českého písemnictví popis zkušeností s tímto onemocněním pouze minimální.

Při standardní dostupnosti zdravotní péče závisí komplikace a úmrtnost IE především na infekčním původci choroby, na přidružených chorobách a také na celkovém vstupním zdravotním stavu nemocného odpovídajícímu stupni rozvoje systémové infekce. IE je spojena



s širokým spektrem komplikací, které mohou být rozličné patogeneze, od embolizačního podkladu, přes lokální šíření infekce po imunitně zprostředkované poškození cílových orgánů. Mortalita endokarditid vyvolaných jen málo virulentními streptokoky v literatuře nepřesahuje 5 % a do jisté míry v rizikových skóre prediktorů mortality představuje protektivní faktor<sup>4</sup>. Na druhé straně endokarditidy způsobené *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) jsou spojovány s úmrtností 25-40 %<sup>5</sup>. Jeho vysoká agresivita vede na jedné straně k častým poruchám integrity chlopně a epizodám srdečního selhání, na druhé straně je také z doposud ne zcela jasného důvodu spojován s vysokou incidencí embolických epizod.

Ze všech výše uvedených důvodů jsme se snažili na naší kohortě pacientů s IE zanalyzovat možné prediktory těchto komplikací. Protože je celková četnost komplikací i úmrtnost pacientů s pravostrannou IE či endokarditidou implantabilních systémů výrazně nižší<sup>6</sup>, rozhodli jsme se tyto pacienty do studie nezařadit. S cílem získání silných a reprodučibilních dat jsme proto rekrutovali pouze epizody levostranné IE. K tomuto nám posloužila analýza 206 epizod IE. První část souboru byla retrospektivní a jejím podkladem byla analýza 105 konsekutivních případů IE hospitalizovaných a léčených v letech 1998-2006 na I. interní kardiologické klinice ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Tuto analýzu započal autor disertační práce již během svého studia Lékařské fakulty v HK. Druhá část souboru, číselně se jednalo o 101 konsekutivních epizod IE, byla rekrutována na Klinice kardiologie IKEM Praha v letech 2009-2016. Nábor byl v tomto případě z části retrospektivní, posledních 20 pacientů již bylo zařazeno prospektivně v rámci registru EURO-ENDO Evropské kardiologické společnosti (ESC). U velké části pacientů se autor disertační práce, jakožto kmenový lékař Oddělení intenzivní péče, podílel na diagnostice a léčbě tohoto onemocnění. U všech zařazených subjektů bylo také evidováno jejich dlouhodobé přežívání. Ve skupině pacientů z IKEM byli navíc všichni zařazení, kteří přežili do konce sledování (září/říjen 2017), osobně vyšetřeni formou echokardiografických kontrol.

V České republice neexistuje žádná podobná práce, která by mohla podat důkladnější informace o charakteru a prediktorech komplikací tohoto onemocnění na našem území.

## **2.1 Definice a patogeneze**

Infekční endokarditida (IE) může být způsobena různými druhy mikroorganismů a postihuje endoteliální výstelku srdce. Tímto procesem jsou nejčastěji postiženy srdeční chlopně,

v mnohem menší míře se infekce vyvíjí také na jiných místech. Tímto jsou myšleny například nízkotlaké strany defektů septa komor, chordae tendinae chlopenních aparátů či nástěnný endokard, který byl delší dobu postižen aberantním proudem krve nebo nitrosrdečně uloženým cizím tělesem (chlopenní protézy, stimulační elektrody či konduity).

Základním patofyziologickým podkladem této nemoci je vegetace, což je útvar složený z trombocytů, fibrinových vláken a bakterií, která nasedá na okraj srdeční chlopně a často vlaje ve směru krevního proudu (Obr. 1). Pro samotný rozvoj infekční endokarditidy je zpravidla nutné, aby v první fázi došlo k poškození endotelu, což následně představuje vhodné místo k přilnutí bakterií a jejich kolonizaci. Takovýmto typickým příkladem je poškození chlopně turbulentním proděním krve. V této souvislosti můžeme zmínit dva možné mechanismy poškození endoteliální výstelky. V prvním případě je podstatou vzniku vystřelující proud, který může v místě dopadu endotel poškodit. Druhým takovým příkladem může být situace, kdy úzký otvor vytváří spojení mezi nízkotlakým a vysokotlakým srdečním oddílem. S tímto se můžeme setkat při defektu komorového septa nebo u mladistvých s patentním ductus arteriosus. Hemodynamické a rheologické faktory přispívají k umístění těchto lézí, které nacházíme po směru regurgitačních toků. Typicky tomu tak je na komorové straně aortální chlopně a na síňovém povrchu mitrální chlopně. Léze, které jsou charakterizované vysokým stupněm turbulence (chlopenní stenózy nebo menší defekty septa komor), snadno vytváří vhodné podmínky, které následně vedou k bakteriální kolonizaci. Naproti tomu vady s velkými plochami (velké defekty komorového septa) nebo nízkým průtokem (ústí defektu septa síní) jsou jen málokdy spojeny s rozvojem infekční endokarditidy<sup>7,8</sup>.



Obrázek 1 - Kolonizace mitrální chlopně s vegetacemi při IE

I v dnešní době je důkladný odběr anamnézy velice důležitou součástí základního vyšetření a důsledná analýza předchorobí může leckdy odhalit jednu z následujících příčin:

- 1) Stomatologické procedury, kde dochází k manipulaci s dásněmi, periapikálními strukturami, dále při jakémkoliv narušení integrity sliznice (její perforace). I pacienti zanedbávající pravidelnou zubní hygienu nebo se špatně padnoucí zubní protézou či rovnátkou nesou nízké riziko rozvoje IE. Během hospitalizace by měli mít všichni pacienti s IE proveden zubní ortopantomograf.
- 2) Infekce močových cest způsobená vybranými výkony: cystoskopie, litotrypse, katetrizace, biopsie prostaty.
- 3) Respirační infekce.
- 4) Byly popsány případy, kdy enterokoky vstoupily do krevního oběhu skrz porušenou bariéru sliznice při karcinomu tlustého střeva. Endoskopie je velmi diskutabilní, ale vznik epizody IE po standardně prováděné gastroduodenofibroskopii či sigmoidoskopii je spíše nepravděpodobná.
- 5) Kožní onemocnění: infekce ran, hnisavé afekce, bércové vředy, popáleniny.
- 6) Chronická hemodialýza.
- 7) Intravenózní užívání drog.
- 8) Centrální kanyly<sup>9</sup>.

## 2.2 Klasifikace a terminologie

Infekční endokarditidu můžeme rozdělit dle různých kritérií<sup>10</sup>, my jsme použili toto členění:

### 1) Dle průběhu

a) *Akutní IE* – nejčastěji je způsobena vysoce virulentními patogeny jako jsou *Staphylococcus aureus* či *Enterococcus faecalis*. Epizody IE jsou v tomto případě rychlé a agresivní, dále je pro ně typické, že se fragmenty nebo dokonce celé bakteriální vegetace mohou z chlopenního aparátu uvolnit a napadat další místa, ve kterých se usazují a zakládají metastatická ložiska. Alternativně mohou být krevním proudem zaneseny do periferních cév, které mohou ucpat a způsobit nedokrvění v oblasti jejich zásobení a jejich úmrtí.

b) *Subakutní IE* – je v porovnání s předchozí skupinou způsobena méně agresivními mikroorganismy. Nemusí zcela nezbytně chlopeň destruovat, ale spíše se zde mohou bakterie množit, vegetace tak dorůstají větších rozměrů a brání průtoku krve v srdci (takovýmto zástupcem je nejčastěji *Streptococcus viridans*). Při této formě IE se však také mohou uvolňovat fragmenty či celé vegetace a hrozí tak šíření infekce a riziko ischemizace různých tkání. Akutní a subakutní IE je termínem vzniklým v předantibiotické éře, nicméně v dnešní době má v klinické praxi své stálé místo a uplatnění.

### 2) IE postihující nativní chlopně

3) *IE chlopenních protéz (protézové endokarditidy* – mechanické protézy, bioprotézy, homografty, katetrizačně implantované chlopně)

a) Časná protézová endokarditida (do 1 roku po operaci srdce).

b) Pozdní protézová endokarditida.

4) *IE implantabilních přístrojů* (kardiostimulátory, implantabilní kardioverter-defibrilátory, přístroje umožňující resynchronizační terapii srdečního selhání)

5) *IE intravenózních uživatelů drog* – nejčastěji je tato infekce vyvolána *Staphylococcus aureus* a postihuje trikuspidální chlopeň. Proč postihuje drogově závislé IE převážně trikuspidální chlopeň není dodnes jasně vysvětleno. Nejpravděpodobnější příčinou je však přímé poškození endotelu chlopně mikročásticemi drogy aplikovanými do žilního systému nemocného, dále se také uvádí imunitní vlivy. Obvykle má rychlý začátek a je často doprovázena embolizacemi do plic se vznikem abscedujícího zápalu plic.

6) *IE dle lokalizace* (aortální, mitrální, trikuspidální, apod.).

7) *IE dle vyvolávajícího agens* (streptokoková, stafylokoková, enterokoková, apod.) - zcela zásadní z hlediska průběhu a prognózy onemocnění.

8) *IE dle místa vzniku* – toto rozdělení se s prospěchem využívá při rozhodnutí o stanovení empirické terapie:

- a) endokarditida komunitní,
- b) endokarditidy nozokomiální.

9) *Nebakteriální trombotická endokarditida (NTE)*- je nutné tento termín znát, jelikož se nejedná o infekci; vhodnější by byl termín nebakteriální endokardiální trombóza. Charakteristické je pro tento stav vznik sterilních vegetací trombotického nezánetlivého původu, které se typicky vyskytují v terminálních fázích maligních onemocnění (marantická endokarditida) nebo při jiných chronických onemocněních (SLE – Libman-Sacksova endokarditida, AIDS). V některých případech mohou být tyto trombotické hmoty kolonizovány bakteriemi a mohou tedy vyústit v opravdovou IE. Největší hrozbou NTE je vysoké embolizační riziko, postihuje také centrální žilní katétry, Swan-Ganzův katétr či kardiostimulační elektrody.

*Relaps* endokarditidy je způsoben nedostatečným vyléčením nemoci. Původcem relapsu je vždy týž mikroorganismus, který způsobil první ataku onemocnění. *Recidiva* je vyvolána jiným agens; její příčinou je trvalá predispozice ke vzniku infekce, nikoli selhání předchozí antibiotické terapie.

### 2.3 Epidemiologie

Průměrná incidence IE je popisována v rozsahu 1,9-6,2 případů/100 000 obyvatel ročně<sup>1</sup>, v mimořádných podmínkách (přestárlá populace, populace s vysokým podílem i.v. narkomanů) může být vyšší. Při standardní dostupnosti kvalitní zdravotní péče závisí úmrtnost IE především na etiologii choroby a na celkovém zdravotním stavu nemocného. Mortalita endokarditid vyvolaných viridujícími streptokoky, obzvláště pokud jsou časně diagnostikovány, nepřesahuje 5 %<sup>5</sup>, zatímco endokarditidy vyvolané *S. aureus* mají smrtelnost až 40 %<sup>5,6</sup>. Incidence IE u intravenózních narkomanů je podle konzervativních odhadů 1,5-3,3 případů/1000 osob ročně čili pravděpodobnost vzniku IE je v této skupině asi stokrát vyšší než v běžné populaci<sup>1,2,11</sup>. V rozvinutých zemích činí podíl nozokomiální IE až 29 % z celkového počtu případů IE. Jelikož se většinou jedná o často hospitalizované polymorbidní pacienty, tak jejich mortalita může být poměrně vysoká, a to až 56 %<sup>1,2</sup>.

### 2.4 Predispozice

*Časté příčiny:*

- 1) Chlopenní náhrady
- 2) Implantabilní přístroje a jejich elektrody
- 3) Post-revmatické postižení chlopně

- 4) Dvojcípá aortální chlopeň
- 5) Trikuspidální chlopeň u drogově závislých
- 6) Mitrální či aortální vada (regurgitace více než stenóza)
- 7) Cyanotické vrozené vady srdeční (např. Fallotova tetralogie, transpozice velkých tepen)
- 8) Defekt septa komor

*Méně časté příčiny:*

- 1) AV fistula
- 2) Hypertrofická kardiomyopatie, subaortální stenóza
- 3) Nástěnný trombus, např. po infarktu
- 4) Tzv. jet lesion

*Nejméně časté příčiny:*

- 1) Defekt septa síní typu secundum
- 2) Mitrální prolaps bez regurgitace
- 3) Stenóza pulmonální chlopně
- 4) Stav po chirurgickém uzávěru defektu septa komor nebo síní
- 5) Stav po angioplastice koronární tepny<sup>9</sup>

## **2.5 Diagnóza**

### **2.5.1 Klinická diagnóza**

Symptomy IE mohou být různé: horečka, zimnice a třesavky, pocení, dušnost, slabost, hubnutí, kožní léze, neurologické symptomy při cévní mozkové příhodě či meningitidě, nevolnost a zvracení, cefalea, artralgie, myalgie, bolest na hrudi, zádech či břiše, delirium, kóma.

Objektivní nálezy u IE: horečka, nově vzniklý srdeční šelest nebo jeho změna, systémové embolické projevy, kožní projevy (petechie, Janewayovy léze, Oslerovy uzly), splenomegalie, septické komplikace (pneumonie, zánět mozkových blan), mykotické aneurysma, retinální léze, paličkovité prsty, selhání ledvin, artritida – reaktivní nebo infekční, třískovité krvácení, slizniční petechie (např. patro, spojivka)<sup>12</sup>.

Samotné onemocnění může být vyjádřeno jak akutním nástupem horeček a zimnic, či extrakardiálními projevy ve formě embolizací, a tedy velmi rychlým rozvojem komplikací, kdy

je pacient ze dne na den imobilizován. Nebo může být spíše i indolentním onemocněním s jen mírným vzestupem teploty, nočním pocením, nechutenstvím, hubnutím. Bez extrakardiálních projevů a jen s malými či žádnými intrakardiálními komplikacemi. Časový vývoj IE je z hlavní části závislý na vyvolávajícím příčinném agens. V kontrastu například s viridujícími streptokoky, koaguláza-negativními stafylokoky či mikroorganismy ze skupiny HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraprophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* a *Kingella kingae*), kteří jsou původci spíše subakutních forem endokarditidy, mají *Staphylococcus aureus* a enterokoky obvykle za následek akutní a rychlý průběh onemocnění. *Coxiella burnetii* a rod *Bartonella* jsou většinou spojené s kulturačně negativními IE a také způsobují převážně indolentní průběh IE<sup>13</sup>. Horečka je vůbec nejčastějším projevem IE, nicméně nemusí být přítomna u progerických pacientů s oslabenou febrilní odpovědí. Horečka trvající více dní nebo nereagující na antipyretika bývá spojena s infekcí *S. aureus*, gram-negativními bacily či plísněmi. Dále je také přítomna u septických embolizací velkých cév či srdečního abscesu<sup>12</sup>. Srdeční šelesty nacházíme u většiny pacientů a jsou způsobeny nově vzniklým prolapsem či perforací chlopně. Mohou chybět u IE postihující trikuspidální chlopeň, u infekcí implantabilních přístrojů či na samém začátku onemocnění. Časté jsou změny intenzity a charakteru šelestů, což je podmíněno proměnlivostí srdečního výdeje, srdeční frekvence, stejně tak jako možnou destrukcí závěsného aparátu postižené chlopně (např. ruptura šlašinek). Klasickými extrakardiálními projevy IE jsou splenomegalie, Janewayovy léze (malé hemoragie nodulárního charakteru na dlaních a chodidlech), Oslerovy uzlíky (malé citlivé uzlíky na prstech), Rothovy skvrny (oválné retinální hemoragie s bledým středem) a třískovité hemoragie na prstech končetin. Dnes se vyskytují mnohem méně než před několika desítkami let, protože vznikaly jako důsledek dlouhotrvající infekce<sup>2</sup>. I přesto by pátrání po jejich přítomnosti nemělo nikdy chybět u pacienta s nově diagnostikovanou IE. Artralgie, myalgie, artritidy s nespecifickou zánětlivou synoviální tekutinou a lokalizované bolesti zad jsou časté příznaky, které rychle ustupují se správnou antimikrobiální terapií. Tyto místní skeletální příznaky je nutné odlišit od metastatické infekce, jako například spondylodiscitida, která může vyžadovat další specifickou terapii<sup>12,14</sup>.

Embolické epizody mohou být klinicky přítomny až u 50 % pacientů, často jsou subklinické, to však nemění nic na tom, že jsou spojeny se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Systémové embolizace jsou fenoménem epizod IE levostranných srdečních oddílů. Přední cíp mitrální chlopně je spojen s nejvyšší incidencí embolizací<sup>9</sup>. Embolie, které se objevují již při nasazené

ATB léčbě, jsou samy o sobě důkazem jejího neúspěchu a vyžadují změnu léčebného režimu. Embolizace do ledvin může způsobit makroskopickou nebo mikroskopickou hematurii, proto by vyšetření močového sedimentu nemělo chybět v základním diagnostickém algoritmu. Neurologické příznaky a komplikace se mohou vyskytnout až u 40 % pacientů, nejčastěji jsou popisovány při infekci *S. aureus*. Embolické CMP se vyskytují až u 25 % pacientů a jsou nejčastější neurologickou komplikací IE; mezi méně obvyklé komplikace patří mykotické aneurysma, meningitidy (aseptické, méně hnisavé), nitrolební krvácení, encefalitidy s mikroabscesy. Teoreticky může dojít k embolizaci do každého orgánu v těle, často dochází k embolizaci do sleziny, jater či do koronárních tepen<sup>9, 11</sup>.

Prolaps či ruptura zánětlivě změněných srdečních chlopní nebo prasknutí chordae tendinae vede k následné chlopenní nedostatečnosti a srdečnímu selhání. Selhání srdce v důsledku insuficience aortální chlopně vzniká rychleji než v důsledku insuficience chlopně mitrální. Podobné hemodynamické důsledky jsou vidět u afekce bioprotetických a mechanických náhrad při chlopenní dehiscenci s paravalvulárním leakem či při narušení či destrukci části chlopně. Nezřídka mohou objemné vegetace obturovat ústí protézy, což vede k funkční stenóze. Srdeční selhání dále může vzniknout následkem infarktu myokardu v případě embolizace do koronární tepny, při abscesu myokardu s perivalvulárním šířením, v důsledku poruchy vedení vzruchu a při asociované myokarditidě<sup>12-15</sup>.

Renální selhání u pacientů s IE je nejčastěji zapříčiněno snížením srdečního výdeje, toxicitou ATB či septickou embolizací. Další příčinou renální nedostatečnosti může být glomerulonefritida způsobená ukládáním cirkulujících imunokomplexů<sup>12</sup>.

### 2.5.2 Zobrazovací metody

Zobrazovací metody mají nezastupitelnou úlohu jak v diagnostice onemocnění, tak ve vedení léčby. Ústřední roli v ní hraje echokardiografie. Poslední aktualizace evropských doporučení k prevenci, diagnostice a léčbě IE<sup>16</sup> nově zmiňují také možnost využití výpočetní tomografie (CT), magnetické rezonance (MR) či nukleárních zobrazovacích metod. Tyto zobrazovací modalita nemusí být nutně využívány, nicméně v případech horší echokardiografické vyšetřitelnosti (mechanické chlopenní náhrady, infekce implantabilních systémů atd.), přetrvávajícího podezření na zánětlivou srdeční infekci či v případech potvrzení



paravalvulárního či systémového šíření infekce představují neoddiskutovatelnou přidanou hodnotu.

### *Echokardiografie*

Echokardiografie je ústřední jak v diagnostice, tak ve vedení léčby infekční endokarditidy. Echokardiografické nálezy jsou součástí velkých Duke diagnostických kritérií<sup>16</sup>. Hlavním cílem ultrazvukového vyšetření srdce je:

- 1) Detekce přítomnosti, lokalizace a velikosti vegetací
- 2) Vyhodnocení funkčních postižení srdečních chlopní
- 3) Posouzení anatomie chlopenního aparátu
- 4) Posouzení důsledků chlopenní dysfunkce (např. plicní hypertenze, dysfunkce levé komory srdeční) či diagnostika jiných intrakardiálních komplikací (např. myokardiální absces)<sup>5</sup>.

Během vyšetření může být zjištěna jedna nebo více vegetací zahrnující jednu či více chlopní. Pozornost by také měla být věnována jednoznačně i možným méně častým umístěním vegetací (např. stěna levé síně či levé komory ve směru regurgitačního proudu). Při zjištění vegetací by měla být popsáno jejich umístění, velikost, mobilita, související lokální postižení a spojitost s jinými strukturami. Průměrná velikost vegetací na aortální a mitrální chlopni je podobná. Vegetace na trikuspidální chlopni jsou obvykle podstatně větší, zatímco vegetace na plicnicové chlopni naopak menší. Vegetace přítomná na předním cípu mitrální chlopně představuje nejvyšší embolizační riziko. Perzistence vegetací je obvyklým nálezem i po úspěšné antibiotické léčbě IE a není bezprostředně spojena s pozdními komplikacemi, naopak náhlé vymizení vegetace při kontrolním echokardiografickém vyšetření může znamenat embolizaci vegetace<sup>12</sup>.

Transtorakální echokardiografie (TTE) má na detekci malých vegetací vynikající specifitu (98 %), ale velmi nízkou senzitivitu (30-40 %)<sup>17</sup>. TTE je nedostatečnou diagnostickou metodou až u 20 % dospělých pacientů z důvodu chronické obstrukční plicní nemoci, obezity, deformit hrudní stěny nebo endotracheální intubace. TTE je také mnohem méně užitečná u protetických endokarditid vzhledem k akustickému stínění na chlopni. Transezofageální echokardiografie (TEE) nijak zásadně nezlepšuje diagnostickou přesnost TTE při detekci vegetací spojených s endokarditidou trikuspidální chlopně, intravenózních narkomanů, ale je užitečným pomocníkem při detekci paravalvulárních abscesů a pro diagnostiku málo obvyklých forem pravostranných IE (IE pulmonální chlopně). TEE má vyšší citlivost než TTE v diagnostice

intrakardiálních vegetací, vegetací spojených s protetickými chlopněmi, perivalvulárních abscesů a u vegetací menších než 5 mm. TEE s užitím Dopplerovské techniky může být použito k průkazu proudění z pseudoaneuryzmat nebo píštěle. Při identifikaci chlopní perforace je TEE citlivější metodou než transtorakální echokardiografie<sup>17</sup>. Negativní nález na TEE sice snižuje pravděpodobnost endokarditidy, ale její diagnózu nevylučuje. Příčiny těchto negativních nálezů mohou být: velikost vegetace menší než 2 mm, protetická endokarditida, neúplně provedené vyšetření, výrazně kalcifikované chlopně a embolizace vegetace před samotným vyšetřením.

#### *Výpočetní tomografie (CT)*

Multidetektorová výpočetní tomografie nám může v případě perivalvulárního šíření posloužit k odhalení abscesu či pseudoaneuryzmatu se stejnou nebo dokonce s vyšší diagnostickou výtěžností než TEE<sup>16</sup>. Případné riziko uvolnění vegetace či hemodynamické nestability v průběhu koronární angiografie, pokud je indikovaná, nabízí využití CT koronarografie jako alternativy vyšetření koronárních tepen u pacientů s IE<sup>16</sup>. Samozřejmostí je indikace CT vyšetření v případech postižení centrální nervové soustavy či při jiných systémových embolizacích v průběhu epizod IE.

#### *Magnetická rezonance (MR)*

Studie, které se systematicky prováděly při akutní IE MR mozku, uváděly většinou ischemické, častěji menší léze u 60–80 % pacientů. Magnetická rezonance přináší v porovnání s CT vyšší citlivost v detekci neurologických komplikací IE. MR totiž přidává jedno malé kritérium u pacientů, kteří mají přítomné mozkové léze bez neurologických symptomů a má tak dopad na správnou a úplnou diagnostiku IE. Mozkové mikrohemoragie jsou popisovány až u 50–60 % pacientů a nepovažují se za malé kritérium v Duke klasifikaci<sup>16</sup>.

#### *Nukleární zobrazování*

Zavedením hybridních přístrojů (jednofotonová emisní výpočetní tomografie [SPECT]/CT a pozitronová emisní tomografie [PET, tj. PET/CT]) se nukleární zobrazovací metody staly důležitými pomocnými metodami v případě nejasné diagnózy IE. V detekci IE a infekčních ložisek s tímto onemocněním spojených je SPECT/CT značenými leukocyty specifitější než 18 F-FDG PET/CT a je preferováno v situacích vyžadujících vyšší specifitu. Hlavní výhodou těchto metod je snížení četnosti špatně diagnostikované IE, klasifikované v rámci Duke kritérií v kategorii „možná IE“, a detekce systémových embolizací<sup>16</sup>.

### 2.5.3 Mikrobiologická diagnostika

#### *a) Hemokultivace*

Výsledky hemokultivačního vyšetření mají velký význam při samotném stanovení diagnózy. Dále má v diagnostice IE nezastupitelnou dvojí úlohu. V první řadě nám pomáhá ve zjištění infekční etiologie nemoci a při následné znalosti konkrétní citlivosti i k určení správné antibiotické léčby. Místo odběru a počet odebíraných hemokultur hraje v diagnostice IE klíčovou roli. Pojem „hemokultura“ představuje všechny hemokultivační nádoby, které byly naplněny krví při jednom odběru. Jednu hemokulturu mohou tvořit jedna, dvě nebo i tři nádoby. Obvykle se u našich dospělých pacientů nabírá najednou 20 ml krve. Touto odebranou krví se zpravidla naplní jedna aerobní a jedna anaerobní nádoba. Dle výsledků klinických studií provedených v minulosti je výtěžnost jedné hemokultury přibližně 80 %, dvou hemokultur 89 % a tří hemokultur 99 %<sup>18</sup>. Standardně je vždy doporučeno odebírat 3 hemokultury. Jednotlivé odběry by měli být přitom provedeny z různých žilních přístupových míst za účelem vyloučení možnosti pozitivního nálezu v důsledku lokální infekce v místě odběru. Současně je doporučován minimálně 1 hodinový odstup v odběru hemokultur. Centrální žilní katétr není vhodným místem k odběru, jelikož může být infikován. V dnešní době je velmi častý výskyt kultivačně negativních IE, ty jsou často způsobeny nasazením ATB ještě před řádným odběrem hemokultur. Na tento fakt by mělo být pomýšleno obzvláště u pacientů s jasnými klinickými predispozicemi ke vzniku IE (revmatická choroba srdce, mechanická protéza, atd.). Pravděpodobnost záchytu bakteriálního agens při současné antibiotické léčbě (i klinicky neúčinné!) je velmi malá. Každý odběr k hemokultivaci by měl být proveden po důkladné dezinfekci kůže jediným vpichem. Pozitivní výsledek kultivace ještě nemusí být důkazem, že izolovaný mikrob je skutečně původcem nemoci. Obzvláště při nálezu koaguláza-negativních stafylokoků při nepřítomnosti protetické chlopenní náhrady (tento nález je většinou jen projevem arteficiální kontaminace)<sup>2,18</sup>.

#### *b) Další metody k určení etiologie IE*

Pro identifikaci etiologického agens IE se kromě hemokultur také využívají excidované části chlopni získané při kardiochirurgické operaci nebo alternativně post mortem, hnis odebraný punkcí z metastatických abscesů a emboly získané při embolektomii. Při snaze o záchyt raritních původců IE (bartonely, legionely, mykobaktérie) je možné použití speciálních kultivačních technik. Pokud máme na tuto etiologii podezření, je vhodné postup předem konzultovat s mikrobiologickou laboratoří. V některých případech můžeme původce IE

prokázat sérologickými technikami. Jedná se zejména o bakterie rodů *Coxiella*, *Chlamydia*, *Bartonella* a *Legionella*<sup>2</sup>. Genetické metody na bázi PCR se vyznačují vysokou senzitivitou, ale také značnou tendencí k získání falešně pozitivních výsledků. Nejsou však zatím v diagnostice IE rutinně využívány. Zdá se však, že mohou být přínosnější než klasická kultivace při identifikaci agens z peroperačně získaného materiálu chlopní. Naopak vyšetřování krve pomocí PCR se zatím neprokázalo být přínosné<sup>2,18</sup>. Shrnutí vyšetření vzácných příčin infekční endokarditidy s negativními hemokulturami popisuje tabulka 1<sup>16</sup>.

Tabulka 1 - Vyšetření vzácných příčin infekční endokarditidy s negativními hemokulturami

	<b>Diagnostické výkony</b>
<b>Brucella spp.</b>	Hemokultury, sérologie, kultivace, imunohistologie a PCR operačně odebraného materiálu
<b>Coxiella burnetii</b>	Sérologie (IgG fáze I > 1 : 800), kultivace tkáně, imunohistologie a PCR operačně odebraného materiálu
<b>Bartonella spp.</b>	Hemokultury, sérologie, kultivace, imunohistologie a PCR operačně odebraného materiálu
<b>Tropheryma whipplei</b>	Histologie a PCR operačně odebraného materiálu
<b>Mycoplasma spp.</b>	Sérologie, kultivace, imunohistologie a PCR operačně odebraného materiálu
<b>Legionella spp.</b>	Hemokultury, sérologie, kultivace, imunohistologie a PCR operačně odebraného materiálu
<b>Houby</b>	Hemokultury, sérologie a PCR operačně odebraného materiálu

Ig – imunoglobulin; PCR – polymerázová řetězová reakce. Infekce *Brucella* spp. a *Coxiella burnetii* jsou v České republice extrémně vzácné.

## 2.6 Diagnostická kritéria

Původní Durackova kritéria (nebo též Duke kritéria podle Duke University v Durhamu, USA) se pro stanovení diagnózy IE používají od roku 1994. O šest let později byla navržena jejich modifikovaná verze, která se vyznačuje vyšší specificitou při zachované senzitivě (tabulka 2).

*Modifikovaná Durackova diagnostická kritéria IE (Duke criteria)<sup>2,11,16,19</sup>*

*1) Prokázaná IE („definite IE“):*

Infekční endokarditida se považuje za prokázanou, jestliže splňuje:

- a) alespoň jedno z patologických kritérií,
- b) obě hlavní klinická kritéria,
- c) jedno hlavní a tři vedlejší klinická kritéria,
- d) pět vedlejších klinických kritérií.

*2) Možná IE („possible IE“):*

Případy splňující jedno hlavní a jedno vedlejší klinické kritérium nebo tři vedlejší klinická kritéria.

*3) Vyloučená IE („rejected IE“):*

- a) jiná prokázaná diagnóza vysvětlující příznaky daného onemocnění,
- b) vymizení příznaků nemoci během <4 dnů antibiotické léčby,
- c) nepřítomnost pooperačního nebo sekčního nálezu odpovídajícího IE poté, co byl pacient léčen antibiotiky <4 dny.

*Patologická kritéria IE:*

- a) průkaz mikroorganismů kultivačně nebo histologicky ve vegetaci, která embolizovala nebo v srdečním abscesu
- b) průkaz patologických útvarů, jako např. vegetace nebo nitrosrdeční absces, přičemž histologické vyšetření potvrdí aktivní endokarditidu.

*Hlavní klinická kritéria IE*

a) *Pozitivní hemokultury:* tzn. ve dvou různých hemokulturách zjištěn typický mikroorganismus vyvolávající IE: viridující streptokoky, *Streptococcus bovis*, mikroorganismy skupiny HACEK, *Staphylococcus aureus* nebo enterokoky (nejedná-li se o nozokomiální infekci a není znám primární zdroj infekce) – nebo - stejný nález v alespoň dvou hemokulturách odebraných v časovém rozpětí 12 hodin a více – nebo- stejný nález ve 3 ze 4 odebraných hemokulturách anebo ve většině ze čtyř a více odebraných hemokultur (alespoň tři ze čtyř či pěti, alespoň čtyři ze šesti atd.) – ve všech případech časový rozdíl mezi prvním a posledním odběrem musí být větší než 1 hodina - nebo - izolace *Coxiella burnetii* z jedné hemokultury nebo průkaz IgG protilátek proti tomuto agens (ve fázi I) v titru >1:800.

b) *Známky postižení endokardu:*

I) dle echokardiografického vyšetření – přítomnost vegetace, abscesu, perforace nebo nového prolapsu chlopně, intrakardiální píštěle, pseudoaneurysmatu či nově vzniklá částečná nebo úplná dehiscence chlopní náhrady;

II) dle průkazu abnormální zánětlivé aktivity v okolí místa implantace náhrady chlopně detekované<sup>18</sup> pomocí F-FDG PET/CT (pouze pokud uplynuly > 3 měsíce od implantace protézy) nebo SPECT/CT značenými leukocyty;

III) dle jednoznačného průkazu paravalvulárního šíření na CT srdce.

*Vedlejší klinická kritéria IE:*

a) Predispozice IE: přítomnost onemocnění srdce, které je doprovázeno vyšším výskytem IE (mechanická protéza chlopně nebo bioprotéza, bikuspidální aortální chlopeč, anamnéza IE, cyanotické vrozené vady, uměle vytvořené levo-pravé shunty nebo konduity, aortální stenóza, významná mitrální nebo aortální regurgitace, defekt septa komor, hypertrofická kardiomyopatie, stav po operaci srdce s přetrvávající hemodynamickou abnormalitou ductus arteriosus patens, koarktace aorty) - nebo- intravenózní narkomanie.

b) Horečka: 38,0° C a více.

c) Cévní příznaky (včetně detekovaných pouze zobrazovacími metodami): velké arteriální embolizace, mykotická aneurysmata, septické plicní infarkty, nitrolební krvácení, Janewayovy léze a konjunktivální hemoragie.

d) Imunologické příznaky: Oslerovy uzlíky, Rothovy skvrny, glomerulonefritida, pozitivní revmatoidní faktor.

e) Mikrobiologický nález: pozitivní hemokultivace nesplňující výše uvedená kritéria nebo sérologický průkaz aktivní infekce připouštějící epizodu IE.

Tabulka 2 - Modifikovaná Durackova diagnostická kritéria IE

Patologická kritéria IE		
Klinická kritéria IE	Hlavní kritéria	Pozitivní hemokultury
		ECHO známky (+CT, <sup>18</sup> F-FDG PET/CT, SPECT/CT)
	Vedlejší kritéria	Predispozice
		Horečka 38,0° C a více
		Cévní příznaky
		Imunologické příznaky
		Mikrobiologický nález

## 2.7 Etiologie

Infekční endokarditidu může způsobit prakticky jakákoli bakterie či mykotické agens<sup>12,13, 20-22</sup>.

### *Stafylokoky*

Stafylokoky jsou v dnešní době nejčastějšími původci infekční endokarditidy. Nejvýznamnějším a zcela určitě nejobávanějším představitelem je *S. aureus*, který postihuje jak chlopně patologicky změněné, tak chlopně zdravé, ale i chlopenní protézy Jeho působení na organismus je charakterizováno následujícími účinky – narušuje imunitu hostitele (protein A, Alpha-toxin, atd.), proniká do tkání (proteázy, lipázy) a uvolňuje toxiny (enterotoxiny, exfoliatin, atd.)<sup>23</sup>. Komplikace jsou u pacientů s infekční endokarditidou způsobenou tímto patogenem velmi časté a závažné. Srdeční selhání může být přítomno při přijetí nebo častěji se vyvine až během hospitalizace u 53 % pacientů s levostrannou endokarditidou, ale u pacientů s pravostranným postižením je dokumentováno jen zřídka<sup>24</sup>. Dalšími méně častými srdečními komplikacemi jsou abscesy, perivalvulární šíření s tvorbou píštělí, vznik nového atrioventrikulárního bloku či perikarditida<sup>25,26</sup>. Myokardiální abscesy jsou častější u pacientů s protérovou formou IE<sup>27,28</sup>. CNS komplikace jsou velmi časté a mohou zcela dominovat klinickému obrazu. Ve srovnání s endokarditidami způsobenými streptokoky nebo jinými patogeny je endokarditida způsobená *S. aureus* spojena s vyšším výskytem CNS komplikací<sup>29</sup>. Předchozí studie popisovaly frekvenci cerebrovaskulárních příhod od 13 % do 35 %<sup>24,30</sup>. Zdá se, že u pacientů s IE mitrální chlopně dochází k častějšímu výskytu těchto komplikací, obzvláště pokud jsou vegetace přítomné na předním cípu<sup>30</sup>.

Celková mortalita endokarditidy způsobená *S. aureus* závisí na mnoha faktorech včetně věku, komorbidit, komplikací během epizody IE, typu léčby<sup>31,32</sup>. Nicméně lokalizace infekce je většinou hlavním faktorem určujícím přežívání<sup>23,28</sup>. Levostranná endokarditida způsobená *S. aureus* je nejzávažnější formou infekce. Systémová embolie do mozku a dalších životně důležitých orgánů a rychlé či rozsáhlé poškození chlopní nevyhnutelně vede k rozvoji srdečního selhání<sup>28</sup>. Zcela samostatnou kapitolou jsou infekce způsobené meticilin-rezistentními kmeny *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Kmeny MRSA jsou nositeli *mecA* genu, který se podílí na kódování alternativního penicilin-vázajícího proteinu PBP2a. Účinnost beta-laktamových antibiotik je právě založena na inaktivaci tvorby proteinů ze skupiny PBP, které jsou zodpovědné za syntézu buněčné stěny. Tato antibiotika však mají jen omezený efekt na inaktivaci PBP2a, proto jsou kmeny MRSA k většině léčiv z této skupiny rezistentní.

K dalším představitelům této skupiny patří soubor stafylokoků označovaných jako koaguláza-negativní stafylokoky (KNS), mezi které řadíme *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* a další KNS tvoří součást normální mikroflóry kůže a sliznic člověka, vyskytují se na sliznicích a kůži různých druhů zvířat, je možné je najít i v potravinách a v různém prostředí. Vzhledem ke své ubikviternosti jsou KNS nejčastější příčinou kontaminací hemokultur. Infekce KNS mají často subakutní průběh a jsou v dnešní době považovány za typické patogeny způsobující IE chlopenních náhrad. Typickým je jejich paravalvulární šíření s tvorbou abscesů kolem chlopenních protéz. Až v 90 % jsou vykultivovány při IE implantabilních systémů<sup>9</sup>.

### *Streptokoky*

Streptokoky patří spolu se stafylokoky mezi grampozitivní koky. V minulých dekádách byly streptokoky považovány za nejčastější příčinu IE, kdy byly evidovány až v 80 % případů<sup>33,34</sup>. Jejich relativní počet se v průběhu posledních let snížil v důsledku ústupu revmatické choroby srdeční, lepší zubní péče a sníženého výskytu streptokokových bakteriemií. Streptokoky jsou poměrně dobře citlivé vůči běžným antibiotikům, zejména proti penicilinu a příbuzným sloučeninám. Viridující streptokoky jsou nejběžnější podskupinou a často jsou ústního původu. Patří mezi ně *S. milleri*, *S. oralis*, *S. mitis*, *S. mitior*, *S. mutans*, *S. salivarius* a další ústní streptokoky. Onemocnění většinou probíhá subakutně či chronicky a není doprovázeno významnými komplikacemi. *Streptococcus pneumoniae* je vzácnou příčinou IE, ale i v současnosti má obvykle fulminantní průběh, kdy je spojen se vznikem perivalvulárního



abscesu. Streptokok skupiny B (*Streptococcus agalactiae*) způsobuje IE velmi zřídka, rizikové faktory vzniku u dospělých jsou v tomto případě karcinom, alkoholismus, diabetes mellitus, hepatální insuficience či užívání i.v. drog<sup>9,12</sup>.

### *Enterokoky*

Enterokoky představují po stafylokocích a streptokokoch třetí nejčastější etiologické agens infekční endokarditidy a odpovídají 5-20 % všech případů IE<sup>35,36</sup>. Enterokoková endokarditida již dávno nepostihuje jen starší muže po procedurách na urogenitálním traktu nebo mladší ženy po gynekologických výkonech. Nejčastěji se setkáváme s infekcí způsobenou *Enterococcus faecalis*, k dalším druhům patří *Enterococcus faecium*. Jejich odolnost je předurčuje k tomu, aby byly význačnými nozokomiálními patogeny<sup>9,12</sup>. Incidence komplikací včetně nemocniční úmrtnosti se v některých souborech blížila infekci *S. aureus* a je tedy významným prediktorem závažného průběhu<sup>37</sup>. Srdeční selhání bylo v dřívějších studiích popisováno v 16-26 % pacientů<sup>38,39</sup>, v recentní studii dokonce v 46 % všech případů IE<sup>40</sup>.

### *Houby*

Při zvyšujícím se počtu uživatelů drog, imunokompromitovaných pacientů a při čím dál více častějším užívání centrálních žilních katétrů dochází v posledních letech k nárůstu IE způsobených mykotickými agens. *Candida albicans* je nejčastější příčinou většiny případů houbových IE. Narůstá však incidence non-albicans druhů, zejména *C. parapsilosis* s vysokou afinitou k umělým povrchům. Lékem volby kandidových IE je flukonazol, rezistence k němu se může objevit u non-albicans druhů (*Candida glabrata*, *krusei*, atd.). Dalším zástupcem této skupiny může být vláknitá houba *Aspergillus*. Mykotické endokarditidy se obvykle vyznačují špatnou prognózou, dochází k agresivnímu šíření v myokardu a systémovým embolizacím. Ne vždy se antimykotikům daří do jejich velkých vegetací dobře pronikat, což obvykle zvyšuje mortalitu<sup>13</sup>.

### *Gram-negativní koky a ostatní mikroorganismy*

Hlavními zástupci této skupiny jsou enterobakterie (*E. coli*, salmonely, klebsiely) a nefermentující aerobní tyčky – pseudomonády. Velmi často představují nozokomiální infekce. Osoby drogově závislé, starší osoby, pacienti s cirrhózou jater a osoby s chlopenní náhradou jsou vystaveni zvýšenému riziku vzniku gram-negativní bakteriální endokarditidy. Salmonelová endokarditida je často spojena s perforací chlopně nebo jejím úplným zničením, myokarditidou, perikarditidou a fibrilací síní. Samostatnou velkou skupinu tvoří bakterie, jež

označujeme souhrnným názvem HACEK. Tyto organismy jsou velmi náročné na kultivaci a jejich izolace může trvat týdny<sup>9,12,13</sup>. Patří mezi ně následující mikroorganismy: *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* a *Kingella* spp. Předpokládá se, že jejich podíl na etiologii IE se pohybuje kolem 3 %, u českých pacientů jsou viděny spíše raritně.

#### *Ostatní mikroorganismy způsobující IE*

Existuje mnoho dalších neobvyklých organismů způsobujících IE, které jsou náročné na kultivaci. Jsou většinou charakterizovány svým typickým geografickým výskytem, např. *Brucella* na Blízkém východě a v oblasti Středozemního moře, *Coxiella burnetii* v Evropě, jiné jsou pro změnu spojeny s typickými klinickými situacemi (např. *Legionella* a *Mycobacterium chelonae*). *Tropheryma whipplei* byla identifikována jako příčina velmi indolentní, afebrilní IE. Rod *Bartonella* často způsobuje kultivačně negativní endokarditidy a dle některých zdrojů jsou původci IE až v 3 % případů. Ještě vzácnějšími původci IE jsou *Bacteroides* sp., *Streptobacillus moniliformis*, *Fusobacterium* sp., *Propionibacterium acnes*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes* a další<sup>9,12,13</sup>.

#### *Kultivačně negativní IE*

Kultivačně-negativní endokarditida je zodpovědná za stále se zvětšující skupinu pacientů léčených s diagnózou IE. Negativní hemokultury jsou zpravidla způsobeny některým z následujících příčin: 1) Podáním antimikrobiálních látek před odběrem hemokultur. 2) Pomalým růstem náročných organismů, jako jsou členové skupiny HACEK skupiny. 3) Mykotickou endokarditidou. 4) Endokarditidou způsobenou nevykultivovatelnými intracelulárními organismy, jako je druh *Chlamydia* a *Bartonella*<sup>18</sup>. *Tropheryma whipplei* nebo *Bartonella* jsou pomalu rostoucí gramnegativní bakterie, které mohou vyžadovat pro kultivaci i několik týdnů. Při volbě správné ATB terapie je třeba zvážit, zda se jedná o komunitní či nozokomiální původ infekce, dále je nutné zohlednit přítomnost umělých chlopní, klinický a laboratorní obraz a rychlost progresu infekce. Dle výsledků některých publikací byla IE s negativními hemokulturami spojená s vyšší incidencí srdečního selhání, perianulárních komplikací a vyšší nemocniční mortalitou<sup>41,42</sup>.

## 2.8 Léčba

Dle posledních doporučení k diagnostice a léčbě IE je nutno v průběhu onemocnění průběžně konzultovat pacientův stav s Heart týmem<sup>16</sup>, který představuje kolaborativní přístup v léčbě tohoto onemocnění. Tato preambule je založena na tom, že IE je kombinované onemocnění zahrnující více orgánových systémů. IE tým se skládá z kardiologa, kardiochirurga, specialisty na zobrazovací metody, mikrobiologa, radiologa, anesteziologa či neurologa. Při nekomplikovaném průběhu postačí pacienta pouze pravidelně s IE týmem konzultovat, v případech komplikovaných epizod IE je doporučeno pacienta referovat do komplexního kardiovaskulární centra, kde je již IE tým přítomen.

Léčba IE<sup>2</sup> je primárně konzervativní a zahrnuje složku kauzální (podávání antibiotik) a symptomatickou (antipyretika, antiarytmika, diuretika, atd.). Chirurgické řešení aktivní endokarditidy se provádí zejména tehdy, jestliže je antibiotická léčba neúspěšná a dochází k progresi infekce nebo při některých komplikacích (embolizace, rozvoj srdečního selhání, nekontrolovaná infekce).

*1. Antibiotická terapie* – je základem léčby každé epizody IE a je užívána v první řadě. Léčba každého pacienta s IE by měla být po celou dobu konzultována s místním mikrobiologickým (antibiotickým) centrem. Volba správného antibiotického režimu závisí na etiologii IE a na citlivosti izolovaného etiologického agens k vybraným ATB. Základem léčby jsou obvykle tzv. stěnová antibiotika, tj. beta-laktamy (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy) nebo glykopeptidy (vankomycin). Tato antibiotika se podle okolností mohou kombinovat s aminoglykosidy (využíváme jejich synergistického působení) nebo s jinými přípravky. K vyšetření citlivosti nestačí standardní disková metoda, je také nutné znát kvantitativní citlivost (minimální inhibiční koncentrace, MIC)<sup>2,22</sup>. Příslušné antibiotické režimy jsou k dispozici v daných aktuálních doporučeních k léčbě IE z roku 2015<sup>16</sup>.

*2. Ostatní medikamentózní terapie* – zahrnuje symptomatickou léčbu (odstranění příznaků): analgetika, diuretika, antipyretika, antiarytmika a jiné.

*3. Léčba mimokardiálních komplikací* – extrakardiální komplikace IE jsou velmi pestré, časté a ve velké většině případů jsou také život ohrožující. Patří mezi ně systémové embolizace, selhávání tzv. šokových orgánů v důsledku sepse, vznik mykotických aneurysmat a také iatrogenní poškození, mezi která patří zejména ledvinné selhání při podávání nefrotoxických

antibiotik, postantibiotická kolitida nebo pooperační komplikace po kardiochirurgických výkonech.

4. *Chirurgická terapie* – rozhodování o kardiochirurgickém (KCH) výkonu je přísně individuální a jeho základem je dohoda celého IE týmu. Je nutné správně a přesně posoudit klinický stav pacienta, výsledky laboratorních a mikrobiologických vyšetření a echokardiografický nález. V tomto případě se zaměřujeme na dynamiku těchto změn v čase. Základní indikace ke kardiochirurgickému výkonu u pacienta s IE jsou: 1) Srdeční selhání u pacientů, které se nedaří léčit farmakologicky. To vzniká nejčastěji při regurgitaci postižené chlopně při novém prolapsu či perforaci, méně často pak při obturaci chlopně objemnou vegetací. 2) Šíření infekce do perivalvulární oblasti se vznikem abscesu či píštěle. U menších abscesů (<1 cm), které nejsou provázeny komplikacemi (tvorba pseudoanerysmatu, nového AV bloku, dehiscence protézy, apod.), je snaha o konzervativní přeléčení. 3) Přetrvávající infekce navzdory správné antimikrobiální léčbě (opakované embolizace, perzistující horečky, atd.). 4) Obava z dalších embolizací do systémového řečiště – vyžaduje individuální přístup. 5) Časná protetická endokarditida, která je definována jako IE vzniklá do jednoho roku od předchozí KCH operace. 6) Dysfunkce chlopní náhrady – zejména v důsledku nestability protézy nebo hemodynamicky významného paravalvulárního leaku<sup>16,43,44</sup>.

Nová doporučení k léčbě IE se také mnohem jasněji vyjadřují k možnosti chirurgické terapie v případě neurologického postižení způsobeného IE<sup>16</sup>: 1) V případě němé embolizace je v případě nutnosti KCH výkon indikován bez odkladu. 2) Při prodělané cévní mozkové příhodě je KCH operace, v případě její nutnosti, indikována také bez odkladu, pokud není pacient v kómatu nebo není prokázáno mozkové krvácení pomocí CT nebo MR. 3) Pokud prokážeme mozkové krvácení je nutno KCH operaci odložit minimálně o jeden měsíc.

Progrese dilatace LK či nárůst tlaku v plicním arteriálním řečišti jsou varovnými příznaky dekompenzace srdečního selhání. Rozhodnutí o způsobu léčby ve smyslu indikace časného KCH výkonu může být při echokardiograficky nově zjištěné píštěli, dehiscenci protézy, obstrukci chlopně vegetací nebo nově prolabujícím cípem chlopně způsobujícím významnou regurgitaci. Žádná z těchto komplikací většinou nedokáže být vyřešena pouze medikamentózní terapií a je nutné přistoupit k léčbě invazivní. Rozhodnutí o provedení operace u pacientů s IE je potencováno především závažností srdečního selhávání. Špatné chirurgické výsledky predikuje především míra srdečního selhání objektivizovaná klasifikací New York Heart Association (NYHA). Bylo prokázáno, že pacienti ve skupině NYHA III nebo IV a pacienti s

renální insuficiencí v pokročilém věku mají výrazně horší prognózu. Odložení operace s cílem prodloužení antibiotické terapie s sebou nese u jakéhokoli pacienta riziko trvalé komorové dilatace a dysfunkce<sup>11</sup>.

## 2.9 Profylaxe a prevence IE

Do nedávné doby dostával každý rizikový pacient (s chlopenní náhradou, s bikuspidální aortální chlopní či s jinou predispozicí) od svého kardiologa „Průkaz nemocného ohroženého infekční endokarditidou“, kde byly uvedeny profylaktické antibiotické režimy. ATB profylaxe byla považována za zcela esenciální před výkonem v oblasti infikovaných či kolonizovaných tkání nebo sliznic - stomatologické výkony (extrakce zubu, chirurgické zásahy na dásních atd.) či jiné výkony v dutině ústní a HCD (tonsilektomie, adenotomie). Dále výkony v oblasti urogenitální a GIT (operace zasahující do střevního lumen, dilatace jícnu, sklerotizace jícnových varixů nebo hemoroidů, výkony na žlučových cestách postižených obstrukcí, biopsie prostaty či ledvin a jiné zásahy do parenchymu ledvin či prostaty nebo do odvodných močových cest infikovaných enterokokem)<sup>2,45</sup>. Základní hypotéza byla založena na předpokladu souvislosti přechodné bakteriémie s těmito lékařskými zákroky souvisejícími, která u predisponovaných jedinců může zvýšit riziko vzniku epizody IE.

Poslední data však přinesla na tuto problematiku poněkud jiný náhled. Již doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2009<sup>46</sup> doporučila indikovat profylaxi IE pouze nejrizikovějším pacientům a jen u vybraných výkonů. Prospěch redukce této poměrně striktní profylaxe byla potvrzena a následně také publikována v posledních vydaných doporučeních ESC<sup>16</sup>.

Rizikové pacienty lze rozdělit do tří kategorií<sup>16</sup>:

- 1) Pacienti s jakoukoli chlopenní protézou (včetně katetrizačně implantované), nebo ti, u nichž byl použit jakýkoli protetický materiál k plastice srdeční chlopně.
- 2) Nemocní po prodělané IE.
- 3) Komplexní vrozené vady cyanotické bez chirurgické korekce nebo s reziduálními zkraty, implantované paliativní zkraty, konduity nebo jiné protézy. Dále vrozené srdeční vady ošetřené protetickým materiálem do šesti měsíců (po šesti měsících dojde k endotelizaci a profylaxe již není nutná), přetrvávající zkraty po implantaci nejrůznějších materiálů katetrizační nebo kardiochirurgickou cestou.

Rizikové zákroky z hlediska rizika IE: Stomatologické zákroky, při nichž dochází k manipulaci s dásněmi, periapikálními strukturami, dále při jakémkoliv narušení integrity sliznice (její perforace). Zákroky na respiračním, gastrointestinálním nebo urogenitálním traktu, na kůži a měkkých tkáních do této kategorie nepatří a profylaxe se rutinně neprovádí – výjimku mohou tvořit vysoce rizikové nemoci, u nichž se provádí zákrok s jasně předpokládanou infekcí – např. drenáž plicního abscesu apod<sup>16</sup>.

Pouze další zkušenosti s tímto novým režimem nám ukážou, zdali bylo výrazné „zeštíhlení“ indikačních kritérií profylaxe IE správným krokem.

### 3 VÝZKUMNÁ ČÁST

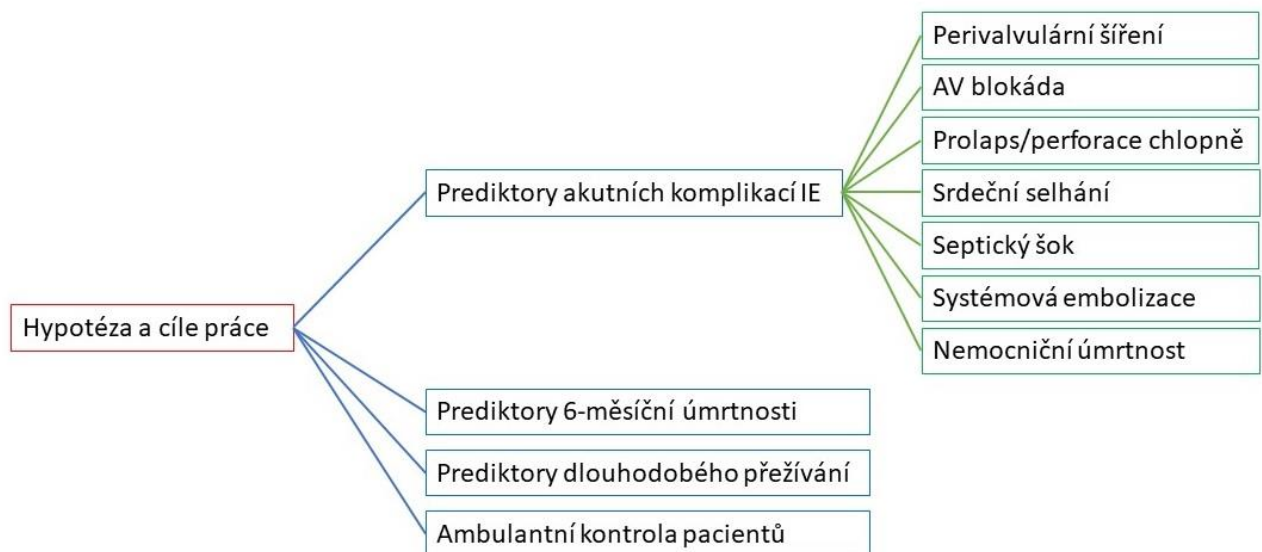
#### 3.1 Hypotéza a cíle práce

Základní hypotézou této práce bylo odpovědět na otázku, zdali lze vybranými klinickými faktory predikovat akutní komplikace IE, 6-měsíční úmrtnost a dlouhodobé přežívání pacientů s IE (graf 1).

Dalšími cíli bylo:

- 1) Validovat na naší skupině českých pacientů:
  - a) široce užívané Italské rizikové skóre predikce systémové embolizace
  - b) mezinárodní rizikové skóre 6-měsíční úmrtnosti pacientů s IE
- 2) Sledovat osud pacientů po proběhlé epizodě IE stran následných komplikací tohoto onemocnění (zahrnuje výstupní echokardiografickou kontrolu přeživších pacientů zařazených v IKEM).

Graf 1 - Hypotéza a cíle disertační práce



#### 3.2 Metodika práce

K ověření základní hypotézy a splnění cílů jsme analyzovali 206 epizod IE u 196 pacientů, jejichž nábor probíhal v různých časových obdobích ve dvou českých kardiocentrech. Rekrutováni byli pacienti starší 18 let, kteří splnili modifikovaná a definitivní Duke kritéria. Na těchto případech IE jsme studovali možné prediktory závažných komplikací s tímto onemocněním spojených. K vyloučení možného bias při zařazení méně rizikových pacientů

s pravostrannou IE či infekcí implantabilních systémů jsme se do naší studie rozhodli zařadit pouze epizody levostranné endokarditidy.

První část souboru byla retrospektivní a jejím podkladem byla analýza 105 konsekutivních případů IE, jejichž nábor probíhal v letech 1998-2006 na I. interní kardiologické klinice ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Tuto analýzu započal autor disertační práce již během svého studia Lékařské fakulty v HK. Druhá část souboru, číselně se v tomto případě jednalo o 101 konsekutivních epizod IE, byla rekrutována na Klinice kardiologie IKEM Praha v letech 2009-2016. Nábor byl v tomto případě částečně retrospektivní. Posledních 20 pacientů již bylo zařazeno prospektivně v rámci celosvětového registru EURO-ENDO organizovaného Evropskou kardiologickou společností (ESC), jehož hlavním investigátorem pro Českou republiku je autor této disertační práce. U velké části těchto pacientů se autor této práce, jakožto kmenový lékař Oddělení intenzivní péče, podílel na diagnostice a léčbě tohoto onemocnění. U všech zařazených subjektů bylo také evidováno jejich dlouhodobé přežívání. Ve skupině nemocných z IKEM byli navíc všichni zařazení pacienti, kteří přežili do konce sledování (září/říjen 2017), osobně vyšetřeni formou výstupní ambulantní kontroly, během které bylo autorem práce provedeno kontrolní echokardiografické vyšetření.

#### Vybrané akutní komplikace IE zařazené do multivariantní analýzy:

- 1) perivalvulární šíření infekce (zahrnující srdeční absces)
- 2) prolaps/perforace chlopně
- 3) AV blokáda
- 4) srdeční selhání
- 5) septický šok
- 6) systémová embolizace
- 7) hospitalizační úmrtnost.

V příčinné souvislosti s výše zmíněnými akutními komplikacemi, a dále pak s 6-měsíční úmrtností a dlouhodobým přežíváním bylo testováno celkem 41 proměnných rozdělených do 3 skupin:

- 1) Anamnéza pacientů a predispoziční faktory epizod IE (tabulka 3)
- 2) Charakteristika epizod IE (tabulka 4)
- 3) Laboratorní výsledky a další charakteristiky epizod IE (tabulka 5).



Tabulka 3 - Anamnéza pacientů a predispoziční faktory epizod IE

	<b>N (min-max, %)</b>
<b>Věk (roky)</b>	
<b>Mužské pohlaví</b>	
<b>Body mass index</b>	
<b>Diabetes mellitus</b>	
<b>Diabetes mellitus I. typu</b>	
<b>Diabetes mellitus II. typu</b>	
<b>CHOPN</b>	
<b>Cirrhóza jater</b>	
<b>Imunosupresivní terapie</b>	
<b>Přístroj PM/ICD</b>	
<b>Preexistující srdeční selhání</b>	
<b>Revmatická choroba srdeční</b>	
<b>Bikuspidální aortální chlopeč</b>	
<b>Prolaps mitrální chlopně</b>	
<b>Jiná vrozená vada srdeční</b>	
<b>Jiné predispozice epizod IE</b>	
<b>Opakovaná epizoda IE</b>	
<b>Abusus i.v. drog</b>	
<b>Aktivní kouření</b>	

CHOPN- chronická obstrukční plicní nemoc; PM- pacemaker, ICD- implantabilní kardioverter-defibrilátor; IE- infekční endokarditida; i.v. - intravenózní

Tabulka 4 - Charakteristika epizod IE

	N (min-max, %)
<b>Délka symptomů (dny)</b>	
<b>Aortální chlopeň</b>	
<b>Mitrální chlopeň</b>	
<b>IE více chlopní</b>	
<b>IE nativní chlopně/í</b>	
<b>Protézová IE</b>	
<b>Časná endokarditida</b>	
<b>Délka vegetace (mm)</b>	
<b>Kardiochirurgická operace</b>	
<b>Počet dní k operaci</b>	
<b>Komunitní IE</b>	
<b>Nosokomiální IE</b>	

IE- infekční endokarditida

Tabulka 5 - Laboratorní výsledky a další charakteristiky epizod IE

	N (min-max, %)
<b>Kreatinin (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	
<b>HD před IE</b>	
<b>HD nově během IE</b>	
<b>HD před či nově během IE</b>	
<b>Počet leukocytů (<math>\times 10^9/\text{l}</math>)</b>	
<b>Hladina monocyťů (<math>\times 10^9/\text{l}</math>) (absolutní počet)</b>	
<b>Hladina monocyťů (<math>\times 10^9/\text{l}</math>) (relativní počet v %)</b>	
<b>Hladina CRP (mg/l)</b>	
<b>Erytrocyturie</b>	
<b>Fibrilace síní během IE</b>	

HD- hemodialýza; IE- infekční endokarditida; CRP- C-reaktivní protein

### **Validace Italského rizikového skóre predikce embolizací**

Součástí této analýzy byla validace Italského rizikového skóre predikce embolizací u epizod IE<sup>47</sup> na souboru našich pacientů a vyjádření se k tomu, zdali je možné jej aplikovat na místní případy IE. Současná Doporučení pro diagnostiku a léčbu IE (ESC) zmiňují pouze délku vegetace (+ její eventuelní hemodynamický dopad) a historii embolizace jako hlavní rizikové faktory embolizačních epizod, a tedy indikaci k preventivní KCH operaci<sup>16</sup>. Lepší predikce této komplikace by umožnila účinnější prevenci likvidujících septických embolizací.

Italské skóre obsahuje dva rizikové faktory (*S. aureus* a velikost vegetace  $\geq 13$  mm), které v multivarianní analýze 1456 pacientů s IE, představovaly prediktory embolizace. Každá proměnná reprezentovala jeden rizikový bod. Dle rizikového skóre byli následně pacienti rozděleni do 3 skupin: 1) nízké riziko (etiologie jiná než *S. aureus* a vegetace menší než 13 mm), 2) střední riziko (1 rizikový faktor, etiologie *S. aureus* nebo vegetace  $\geq 13$  mm), 3) vysoké riziko (2 rizikové faktory: etiologie *S. aureus* a vegetace  $\geq 13$  mm). 30denní kumulativní incidence embolizace při využití tohoto rizikového skóre bylo následující: 11,8 % (95 % CI 7.2 – 19.2) v nízko-rizikové kategorii, 24,5 % (95% CI 20.3 – 37.0) ve středně-rizikové kategorii a 37,7 % (95% CI 22.1 – 64.9) ve vysoko-rizikové skupině.

### **Validace mezinárodního rizikového skóre 6-měsíční úmrtnosti**

Základem této části byla validace mezinárodního rizikového skóre 6-měsíční mortality pacientů s IE na našem souboru pacientů a vyjádření se k tomu, zdali je možné ji aplikovat na místní epizody IE. Tento kalkulátor (<http://jaha.ahajournals.org/content/5/4/e003016.full>) vznikl na podkladě informací získaných z velkého multi-národního prospektivního registru IE (n=4049), validovaný na jiném rozsáhlém prospektivním registru (n=1197) (Obrázek 2)<sup>48</sup>.

### **Dlouhodobé sledování pacientů po proběhlé epizodě IE**

Aby bylo možné posoudit dlouhodobou úmrtnost v důsledku epizod IE, byly pro každého pacienta hodnoceny aktuální doby přežití. Toto hodnocení probíhalo buď přímým nebo telefonickým kontaktem s pacientem nebo vycházelo z informací o úmrtí pacienta z Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR. Délka sledování byla vyjádřena v letech a byla definovaná jako interval od diagnózy IE do konce sledování, či úmrtí pacienta.

Age (in years)	≤45 0	46-60 +2	61-70 +3	>70 +4
History of dialysis	No 0		Yes +3	
Infective Endocarditis (IE) Factors				
Nosocomial IE	No 0		Yes +2	
Prosthetic IE	No 0		Yes +1	
Symptoms >1 month before admission	No 0		Yes -1	
Staphylococcus aureus	No 0		Yes +1	
Viridans group streptococci	No 0		Yes -2	
Aortic vegetation	No 0		Yes +1	
Mitral vegetation	No 0		Yes +1	
Infective Endocarditis (IE) Complications				
NYHA class 3 or 4 heart failure	No 0		Yes +3	
Stroke	No 0		Yes +2	
Paravalvular complication	No 0		Yes +2	
Persistent bacteremia	No 0		Yes +2	
Surgical treatment	No 0		Yes -2	

Obrázek 2 - Grafický příklad kalkulátoru predikce 6-měsíční mortality na IE (převzato z <https://www.mdcalc.com/infective-endocarditis-ie-mortality-risk-score>)

### Ambulantní kontroly pacientů z IKEM

Do této analýzy byli zařazeni všichni pacienti rekrutováni na IKEM, kteří přežili do výstupní kontroly v září/říjnu 2017. Během ní podstoupili kontrolní fokusované echokardiografické

vyšetření (prováděné autorem disertační práce) s cílem popisu těchto proměnných (ejekční frakce levé komory – EF LK, end-diastolický rozměr LK- EDD LK, popis patologie na neoperované chlopni postižené infekcí, resp. na chlopní náhradě- v tomto případě včetně popisu středních gradientů). Současně jsme analyzovali incidenci nežádoucích příhod po prodělané epizodě IE. Byly evidovány tyto proměnné – 1) reinfekce, 2) reoperace, 3) rehospitalizace pro srdeční selhání, 4) nutnost implantace trvalého kardiostimulátoru (PM).

### **3.3 Statistická analýza souboru**

Normálně rozložená data jsou v textu uvedena jako průměrná hodnota  $\pm$  standardní odchylka, nenormálně rozložená data jako median (minimum-maximum), kategorická data jako frekvence (procento). Vztah mezi dvěma diskrétními proměnnými jsme testovali pomocí  $\chi^2$ -testu a v případě, že očekávané četnosti byly menší než 5, jsme použili Fisherův přesný test. Pro porovnání 2 skupin byl použit t-test v případě normálně rozložených dat a Mann-Whitney U-test při porušení normality rozložení. Všechny použité testy byly dvoustranné a rovné či menší než 0,05 jsme považovali za statisticky významné. K hledání nezávislých prediktorů komplikací a mortality jsme použili logistickou regresi, jejíž výsledky jsou prezentovány pomocí OR (odds ratio). K potvrzení korelace mezi diskrétní a spojitou veličinou jsme použili biseriální korelační koeficient. K odhadu dlouhodobého přežití byla použita Kaplan-Meierova metoda a k určení rizikových faktorů dlouhodobé mortality byl použit Coxův regresní model, jehož výsledky jsou prezentovány pomocí HR (hazard ratio).

### **3.4 Definice**

Prolaps chlopně – jednalo se o sekundárně vzniklý prolaps chlopně, který vznikl jako komplikace epizody infekční endokarditidy. Pro tuto diagnózu svědčil tento obraz: nově vzniklý prolaps, nález ztenčení chlopně v místě prolapsu, atypická lokalizace prolapsu, zjevná porucha integrity šlašinek/šlašinky. Diagnóza prolapsu/perforacechlopně a nitrosrdečního abscesu byla založena na echokardiografických, kardiochirurgických nebo patologických nálezech.

U každé vegetace byl hodnocen její maximální rozměr. V přítomnosti více vegetací byla vybrána ta největší.

Srdeční selhání bylo diagnostikováno na základě klinického hodnocení prováděného týmem ošetřujících lékařů. Skládalo se z hodnocení fyzikálních změn v průběhu IE a výsledků laboratorních (Natriuretický peptid B) a zobrazovacích metod (echokardiografie, RTG,

levostranná ventrikulografie). Jednalo se vždy o novou incidenci nebo dekompenzaci srdečního selhání v průběhu epizody IE.

Systémová embolizace byla diagnostikována při manifestní embolizaci do CNS, ledvin, jater, sleziny, koronárních tepen, magistrálních tepen horních či dolních končetin a obratlů. Janewayovy léze a třískovité hemoragie nebyly do této skupiny zahrnuty.

Septický šok byl definován jako přítomnost akutního oběhového selhání při sepsi vyznačující se přetrvávající arteriální hypotenzí i přes adekvátní objemovou resuscitaci.

Převodní porucha byla hodnocena jako nově vzniklá porucha vedení ve smyslu atrioventrikulární blokády I.-III.stupně, která vznikla v souvislosti s epizodou IE buď nově před hospitalizací či během hospitalizace samotné.

Kultivačně-negativní endokarditida byla definována jako endokarditida bez průkazu infekčního agens i po 7 dnech po inokulaci minimálně tři nezávislých odběrů krve. Systematické sérologické testování nebylo součástí této práce.

Časná endokarditida byla definována jako protézová IE vzniklá do 1 roku od KCH operace.

Nosokomiální IE byla definována jako endokarditida v souvislosti s  $\geq 72$  hodin trvající hospitalizací a/nebo vzniklá do 8 týdnů od propuštění z nemocničního zařízení během kterého byl proveden invazivní výkon.

Nemocniční úmrtnost byla hodnocena jako úmrtí pacienta během hospitalizace v souvislosti s infekční endokarditidou a jejími komplikacemi. Dlouhodobé přežívání bylo u pacientů z HK definováno úmrtím či přežitím pacienta do 1. března 2015, resp. do září/říjen 2017 u pacientů léčených v IKEM.

### **3.5 Klinická část disertační práce**

#### **3.5.1 Základní informace o populaci pacientů**

Součástí celého souboru bylo 206 epizod IE u 196 pacientů. Průměrný věk byl 64 let a muži tvořili  $\frac{3}{4}$  celého souboru (N=155). Nejčastější predispozicí ke vzniku IE byla historie prodělané revmatické choroby srdeční (N=28, 14 %), dále pak dvojcípá aortální chlopeč (N=27, 13%). Mezi jiné predispozice IE, které byli zjistitelné u 11 % epizod IE (N=23), patřily následující proměnné – kožní zdroj infekce (9x), stomatologický výkon (5x), urologický výkon (2x), infekční komplikace jiných chirurgických nebo katetrizačních výkonů (7x). Pacienti s diabetes mellitus tvořili poměrně velkou část nemocných (N=57, 28 %). Nejspíše v důsledku zařazení pouze levostranných epizod byla IE evidována u i.v. narkomanů pouze ve 4 případech (2 %

všech epizod). Kompletní informace o anamnestických a predispozičních faktorech IE naleznete v tabulce 6.

Tabulka 6 - Anamnéza pacientů a predispoziční faktory epizod IE

	<b>N=206 (min-max, %)</b>
<b>Věk</b>	64 (20-87)
<b>Mužské pohlaví</b>	155 (75 %)
<b>Body mass index</b>	26 (16-39)
<b>Diabetes mellitus</b>	57 (28 %)
<b>Diabetes mellitus I. typu</b>	2 (1 %)
<b>Diabetes mellitus II. typu</b>	55 (28 %)
<b>CHOPN</b>	16 (8 %)
<b>Cirrhóza jater</b>	5 (2 %)
<b>Imunosupresivní terapie</b>	15 (7 %)
<b>Přístroj PM/ICD</b>	24 (12 %)
<b>Preexistující srdeční selhání</b>	24 (12 %)
<b>Revmatická choroba srdeční</b>	28 (14 %)
<b>Dvojcípá aortální chlopeň</b>	27 (13 %)
<b>Prolaps mitrální chlopně</b>	1 (1 %)
<b>Jiná vrozená vada srdeční</b>	3 (2 %)
<b>Jiné predispozice epizod IE</b>	23 (11 %)
<b>Anamnéza IE</b>	24 (12 %)
<b>Abusus i.v. drog</b>	4 (2 %)
<b>Aktivní kouření</b>	47 (24 %)

Nejčastějším původcem IE byl v našem souboru *S. aureus*, který tvořil necelou 1/3 všech epizod (N=59, 29 %). Druhým nejčastějším původcem byly streptokoky (N=38, 18 %). Koaguláza negativní stafylokoky, enterokoky a kultivačně negativní endokarditidy tvořily 17 % (N=34), 14 % (N=29), resp. 13 % (N=27). Ostatní agens tvořily 9 % (N=19) souboru a sestávaly z: G – bakterií (11x), polymikrobiálních IE (4x), *Candidy albicans* (2x), anaerobních bakterií (2x) (tabulka 7).

Tabulka 7 - Původci epizod IE

	<b>N=206 (%)</b>
<b>Staphylococcus aureus</b>	59 (29 %)
<b>Koaguláza negativní stafylokoky (KNS)</b>	34 (17 %)
<b>Enterokoky</b>	29 (14 %)
<b>Streptokoky</b>	38 (18 %)
<b>Kultivačně negativní endokarditida (KNE)</b>	27 (13 %)
<b>Ostatní agens</b>	19 (9 %)

Aortální chlopeň byla v našem souboru jednostranných endokarditid téměř dvakrát častějším terčem bakteriálního působení než chlopeň mitrální (N=119, 58 %). Napadnutí více než jedné chlopně bylo zaznamenáno u 11 % epizod IE. Jednalo se o tato postižení – aortální + mitrální chlopeň (19x), aortální+trikuspidální chlopeň (2x), aortální+mitrální+trikuspidální chlopeň (1x). Protézová endokarditida tvořila celých 34 % epizod IE (N=70). Ke kardiochirurgické operaci bylo odesláno 105 pacientů (51 %) a nosokomiální infekce tvořila 21 % všech epizod (N=43) (tabulka 8).

Tabulka 8 - Charakteristika epizod IE

	<b>N=206 (min-max, %)</b>
<b>Délka symptomů (dny)</b>	14 (1-180)
<b>Aortální chlopeň</b>	119 (58 %)
<b>Mitrální chlopeň</b>	65 (32 %)
<b>IE více chlopní</b>	22 (11 %)
<b>IE nativní chlopně/í</b>	136 (66 %)
<b>Protézová IE</b>	70 (34 %)
<b>Časná endokarditida</b>	31 (15 %)
<b>Délka vegetace (mm)</b>	9 (0-38)
<b>Kardiochirurgická operace</b>	105 (51 %)
<b>Počet dní k operaci</b>	14 (1-150)
<b>Komunitní IE</b>	163 (79 %)
<b>Nosokomiální IE</b>	43 (21 %)



Tabulka 9 shrnuje všechny komplikace epizod IE v námi sledované skupině 206 epizod IE. Perivalvulární šíření, které představovalo tvorbu srdečního abscesu či jiné echokardiograficky patrné šíření do okolí postižené chlopně jsme evidovali v 38 % případů (N=78). Agresivita původců IE byla patrná i při jeho lokálním působení na chlopní samotné, nově vzniklý prolaps nebo perforaci chlopně jsme zaznamenali téměř v 1/3 epizod (28 %, N=57). Ve 24 epizodách IE (12 %) došlo k rozvoji nové poruchy AV vedení. Jednalo se ve 14 případech o AVB I. stupně, ve 2 případech o AVB II. stupně a v 8 případech o AVB III. stupně. Nově vzniklé srdeční selhání nebo dekompenzace toho chronického je velmi častou komplikací epizod IE, v našem souboru bylo přítomno téměř u 1/2 všech pacientů (46 %, N=94). Epizody embolizací jsme evidovali v 36 % všech případů. Septický šok byl součástí epizod IE v 17 % (N=35). Nemocniční úmrtnost na IE je stále extrémně vysoká, 22 % našich pacientů s IE během hospitalizace následkem tohoto onemocnění zemřelo.

Tabulka 9 - Komplikace epizod IE

	<b>N=206</b>
<b>Perivalvulární šíření (včetně abscesu)</b>	78 (38 %)
<b>Prolaps/perforace chlopně</b>	56 (27 %)
<b>AV blokáda</b>	24 (12 %)
<b>Srdeční selhání</b>	94 (46 %)
<b>Embolizace</b>	75 (36 %)
<b>Septický šok</b>	35 (17 %)
<b>Hospitalizační úmrtnost</b>	45 (22 %)

Anamnéza pravidelné hemodialýzy byla zjištěna v 6 % případů (N=13), její akutní provedení během epizod IE bylo vyžadováno v 9 % epizod (N=18). Fibrilace síní byla v průběhu IE pozorována ve 29 % případů (N=59). Kompletní výsledky vybraných vstupních laboratorních vyšetření najdete v tabulce 10.

Tabulka 10 - Laboratorní výsledky a další charakteristiky epizod IE

	<b>N=206 (min-max, %)</b>
<b>Kreatinin (μmol/l)</b>	99 (46-675)
<b>HD před IE</b>	13 (6 %)
<b>HD nově během IE</b>	18 (9 %)
<b>HD před či nově během IE</b>	31 (15 %)
<b>Počet leukocytů (x10<sup>9</sup>/l)</b>	11,8 (2,01-34,2)
<b>Hladina monocytů (x10<sup>9</sup>/l) (absolutní počet)</b>	0,77 (0,23-1,61)
<b>Hladina monocytů (x10<sup>9</sup>/l) (relativní počet v %)</b>	7 (1-18,7)
<b>Hladina CRP (mg/l)</b>	110,5 (3-451)
<b>Erytrocyturie</b>	7 (0-8032)
<b>Fibrilace síní během IE</b>	59 (29 %)

Tabulky 11-14 shrnují informace o námi sledovaných proměnných v závislosti na infekčních agens.

Tabulka 11 - Anamnéza pacientů a predispoziční faktory epizod IE dle infekčních agens

	<b><i>S. aureus</i></b> (N=59)	<b>KNS</b> (N=34)	<b>Enterokoky</b> (N=29)	<b>Streptokoky</b> (N=38)	<b>KNE</b> (N=27)	<b>Ostatní</b> (N=19)
<b>Věk (roky)</b>	64 (20-82)	66 (21-85)	64 (36-87)	58 (25-83)	65 (28-81)	62 (25-77)
<b>Mužské pohlaví</b>	44 (75 %)	30 (88 %)	21 (72 %)	28 (74 %)	15 (56 %)	17 (89 %)
<b>Body mass index</b>	28 (16-39)	26 (20-37)	26 (17-36)	25 (17-36)	25 (20-39)	26 (19-39)
<b>DM</b>	18 (31 %)	11 (32 %)	11 (38 %)	7 (18 %)	5 (19 %)	5 (26 %)
<b>DM I. typu</b>	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (11 %)
<b>DM II. typu</b>	18 (31 %)	11 (32 %)	11 (38 %)	7 (18 %)	5 (19 %)	3 (16 %)
<b>CHOPN</b>	6 (10 %)	1 (3 %)	4 (14 %)	1 (3 %)	2 (8 %)	2 (11 %)
<b>Cirrhóza jater</b>	3 (5 %)	2 (6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>Imunosupresivní terapie</b>	3 (5 %)	4 (12 %)	5 (17 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (11 %)
<b>Přístroj PM/ICD</b>	6 (10 %)	5 (15 %)	7 (24 %)	3 (8 %)	1 (4 %)	2 (11 %)
<b>Preexistující SS</b>	5 (8 %)	7 (21 %)	5 (17 %)	1 (3 %)	3 (11 %)	3 (16 %)
<b>RCHS</b>	7 (12 %)	4 (12 %)	5 (17 %)	4 (11 %)	7 (26 %)	1 (5 %)
<b>Dvojcípá Ao chlopeň</b>	5 (8 %)	4 (12 %)	2 (7 %)	12 (32 %)	3 (11 %)	1 (5 %)
<b>MVP</b>	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>Jiná VVS</b>	2 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>Jiné predispozice IE</b>	8 (14 %)	2 (6 %)	4 (14 %)	4 (11 %)	2 (7 %)	3 (16 %)
<b>Anamnéza IE</b>	6 (10 %)	3 (9 %)	7 (24 %)	3 (8 %)	3 (11 %)	2 (11 %)
<b>Abusus i.v. drog</b>	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (7 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	1 (5 %)
<b>Aktivní kouření</b>	11 (22 %)	4 (12 %)	10 (37 %)	8 (22 %)	11 (41 %)	3 (16 %)

Tabulka 12 - Charakteristika epizod IE dle infekčních agens

	<i>S. aureus</i> (N=59)	KNS (N=34)	Enterokoky (N=29)	Streptokoky (N=38)	KNE (N=27)	Ostatní (N=19)
<b>Délka symptomů (dny)</b>	7 (1-90)	14 (1-90)	18 (1-180)	28 (1-150)	14 (3-20)	14 (1-150)
<b>Aortální chlopeč</b>	29 (49 %)	29 (85 %)	14 (48 %)	21 (55 %)	17 (63 %)	9 (47 %)
<b>Mitrální chlopeč</b>	24 (41 %)	3 (9 %)	11 (38 %)	15 (40 %)	9 (33 %)	3 (16 %)
<b>IE více chlopní</b>	6 (10 %)	2 (6 %)	4 (14 %)	2 (5 %)	1 (4 %)	7 (37 %)
<b>IE nativní chlopečí</b>	41 (69 %)	14 (41 %)	21 (72 %)	31 (82 %)	18 (67 %)	11 (58 %)
<b>Protézová IE</b>	18 (31 %)	20 (59 %)	8 (28 %)	7 (18 %)	9 (33 %)	8 (42 %)
<b>Časná endokarditida</b>	6/18 (33 %)	12/20(60 %)	2/8 (25 %)	1/7 (14 %)	5/9 (56%)	5/8 (63%)
<b>Délka vegetace (mm)</b>	11 (0-38)	5,5 (0-22)	15 (0-24)	5 (0-30)	7 (0-25)	10 (2-23)
<b>KCH operace</b>	27 (46 %)	18 (53 %)	14 (48 %)	21 (55 %)	11 (41 %)	14 (74 %)
<b>Počet dní k operaci</b>	12 (1-97)	14 (4-42)	15 (3-50)	30 (4-80)	12 (3-44)	15 (2-150)
<b>Komunitní IE</b>	46 (78 %)	21 (62 %)	22 (76 %)	36 (95 %)	23 (85 %)	15 (79 %)
<b>Nosokomiální IE</b>	13 (22 %)	13 (38 %)	7 (24 %)	2 (5 %)	4 (15 %)	4 (21 %)

Tabulka 13 - Komplikace epizod IE dle infekčních agens

	<i>S. aureus</i> (N=59)	KNS (N=34)	Enterokoky (N=29)	Streptokoky (N=38)	KNE (N=27)	Ostatní (N=19)
<b>Perivalvulární šíření (včetně abscesu)</b>	20 (34 %)	18 (53 %)	10 (34 %)	12 (32 %)	8 (30 %)	10 (53 %)
<b>Prolaps/perforace chlopeč</b>	16 (27 %)	4 (12 %)	10 (35 %)	13 (34 %)	7 (26 %)	6 (32 %)
<b>AV blokáda</b>	8 (14 %)	8 (34 %)	1 (3 %)	2 (5 %)	1 (4 %)	4 (21 %)
<b>Srdeční selhání</b>	32 (54 %)	10 (29 %)	12 (41 %)	13 (34 %)	15 (56 %)	12 (63 %)
<b>Systémová embolizace</b>	34 (58 %)	6 (18 %)	11 (38 %)	11 (29 %)	9 (33 %)	4 (21 %)
<b>Septický šok</b>	25 (42 %)	0 (0 %)	4 (14 %)	3 (8 %)	1 (4 %)	2 (11 %)
<b>Hospitalizační úmrtnost</b>	20 (34 %)	4 (12 %)	7 (24 %)	6 (16 %)	2 (7 %)	6 (32 %)

Tabulka 14 - Laboratorní výsledky a další charakteristiky epizod IE v závislosti na infekčním agens

	<b>S. aureus (N=59)</b>	<b>KNS (N=34)</b>	<b>Enterokoky (N=29)</b>	<b>Streptokoky (N=38)</b>	<b>KNE (N=27)</b>	<b>Ostatní (N=19)</b>
<b>Kreatinin (μmol/l)</b>	113 (50-675)	103 (64-537)	90 (54-345)	91 (46-374)	92 (58-282)	120 (70-440)
<b>HD před IE</b>	6 (10 %)	2 (3 %)	2 (7 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	2 (11 %)
<b>HD nově během IE</b>	11 (19 %)	2 (6 %)	2 (7 %)	0 (0 %)	1 (4 %)	3 (16 %)
<b>HD před či nově během IE</b>	17 (29 %)	4 (9 %)	4 (14 %)	1 (3 %)	1 (4 %)	5 (26 %)
<b>Počet leukocytů (x10<sup>9</sup>/l)</b>	14,3 (7-34)	12,1 (2-19)	11,5 (6-21)	10,5 (3-28)	9,9 (5-26)	11,4 (5-27)
<b>Hladina monocytů (x10<sup>9</sup>/l) (absolutní počet)</b>	0,8 (0,23-1,5)	0,89 (0,23-1,23)	0,7 (0,33-1)	0,65 (0,36-1,62)	0,7 (0,34-1,3)	0,85 (0,28-1,38)
<b>Hladina monocytů (relativní počet v %)</b>	7,1 (1-17)	7,2 (2-15)	7 (3-12)	6,15 (1-14)	7 (4-19)	6,6 (2-12)
<b>Hladina CRP (mg/l)</b>	170 (31-451)	74 (4-226)	119 (19-300)	69 (6-200)	75 (3-300)	112 (25-222)
<b>Erytrocyturie</b>	17 (0-4573)	4 (0-8032)	4,5 (0-1263)	4 (0-6247)	3 (0-2028)	7,5 (0-396)
<b>Fibrilace síní během IE</b>	25 (42 %)	7 (21 %)	6 (21 %)	8 (21 %)	8 (31 %)	5 (26 %)

### 3.5.2 Výsledky

#### 3.5.2.1 Klinické prediktory tvorby paravalvulárního šíření včetně abscesu

Výsledky univariantsní analýzy prediktorů paravalvulárního šíření infekce během epizod IE shrnuje tabulka 15.

Tabulka 15 - Univariantsní analýza prediktorů paravalvulárního šíření

	<b>Paravalvulární šíření ne</b>	<b>Paravalvulární šíření ano</b>	<b>P</b>
<b>Délka symptomů (dny)</b>	14 (1-180)	9 (1-110)	0,036
<b>IE aortální chlopně</b>	82 (58 %)	59 (42 %)	0,09
<b>IE mitrální chlopně</b>	46 (71 %)	19 (29 %)	
<b>Protézová IE</b>	25 (36 %)	45 (64 %)	<0,0001
<b>IE nativní chlopně</b>	103 (76 %)	33 (24 %)	

Paravalvulární šíření bylo po rozdělení dle druhu chlopně a lokalizace infekce nejčastěji přítomné u protézových endokarditid v aortální pozici, u kterých se vyskytovalo v 69 %, u

přičemž výskyt této komplikace na jiných chlopních se pohyboval od 21 % do 33 %. (tabulka 16).

Tabulka 16 - Interakce mezi druhem chlopně a lokalizací postižení

	<b>IE nativní mitrální chlopně</b>	<b>IE nativní aortální chlopně</b>	<b>Protézová IE mitrální chlopně</b>	<b>Protézová IE aortální chlopně</b>	<b>Celkový počet</b>
<b>Paravalvulární šíření ne</b>	40 (71,4 %)	63 (78,8 %)	6 (66,7 %)	19 (31,1 %)	128 (62,1 %)
<b>Paravalvulární šíření ano</b>	16 (28,6 %)	17 (21,3 %)	3 (33,3 %)	42 (68,9 %)	78 (37,9 %)
<b>Celkový počet</b>	56 (100 %)	80 (100 %)	9 (100 %)	61 (100 %)	206 (100 %)

V multivariantní analýze pak byla IE na aortální náhradě, jako jediná proměnná ze všech sledovaných, spojena s paravalvulárním šířením (tabulka 17).

Tabulka 17 - Výsledky multivariantní analýzy prediktorů paravalvulárního šíření

	<b>OR</b>	<b>p</b>
<b>Chlopní náhrada v aortální pozici</b>	6,706	<0,0001

### 3.5.2.2 Klinické prediktory vzniku převodní poruchy

Výsledky univariantní analýzy prediktorů paravalvulárního šíření infekce během epizod IE shrnuje tabulka 18.

Tabulka 18 - Univariantní analýza prediktorů rozvoje poruchy AV vedení

	<b>AV blokáda ne</b>	<b>AV blokáda ano</b>	<b>p</b>
<b>KNS</b>	26 (77 %)	8 (24 %)	0,04
<b>Jiný agens než KNS</b>	156 (91%)	16 (9 %)	
<b>Počet dní k operaci</b>	16 (3-150)	13 (1-42)	0,049
<b>Protézová IE</b>	57 (81 %)	13 (19 %)	0,04
<b>IE nativní chlopně</b>	125 (92 %)	11 (8 %)	
<b>Hemodialýza nově během IE ANO</b>	12 (67 %)	6 (33 %)	0,01
<b>Hemodialýza nově během IE NE</b>	170 (90 %)	18 (10 %)	
<b>Paravalvulární šíření infekce ANO</b>	63 (81 %)	15 (19 %)	0,01
<b>Paravalvulárního šíření NE</b>	119 (93 %)	9 (7 %)	
<b>IE aortální chlopně</b>	120 (85 %)	21 (15 %)	0,04
<b>IE mitrální chlopně</b>	62 (95 %)	3 (5 %)	

V multivariantní analýze pak byly s nově vzniklou poruchou AV vedení spojeny klinické proměnné zmíněné v tabulce 19.

Tabulka 19 - Výsledky multivariantní analýzy prediktorů poruchy AV vedení

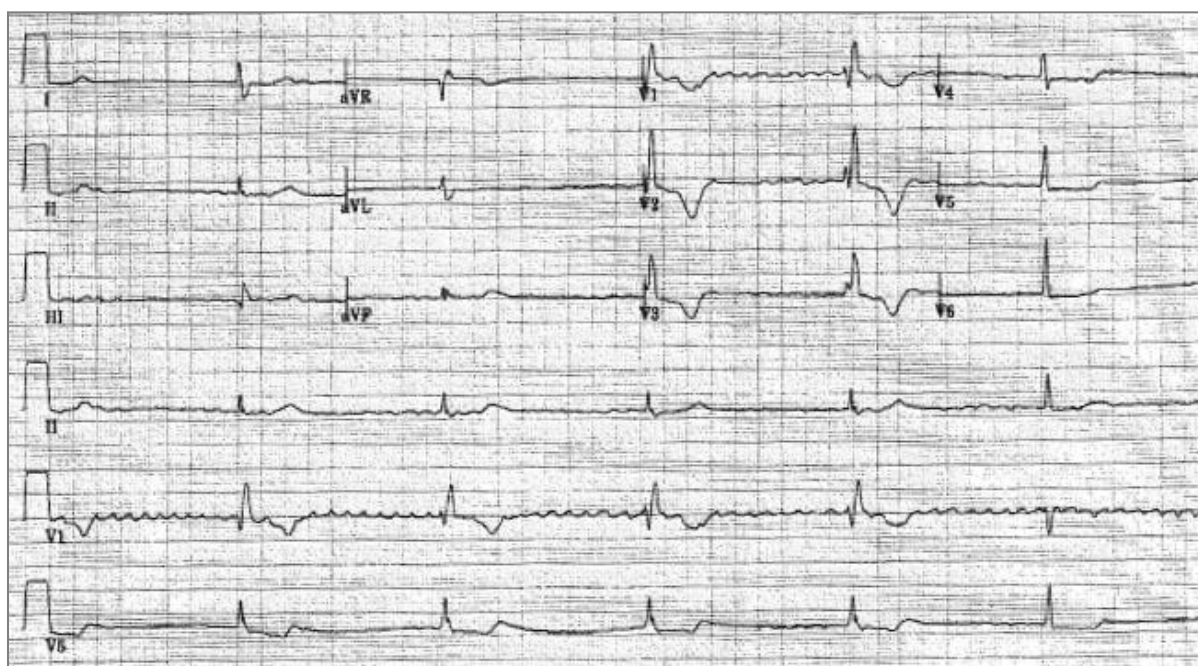
	<b>OR</b>	<b>p</b>
<b>Hemodialýza nově během IE</b>	4,778	0,006
<b>Aortální chlopeň</b>	3,653	0,045

## Diskuze

Paravalvulární šíření IE je nejčastější příčinou nekontrolované infekce a je spojeno se špatnou prognózou, častějším rozvojem srdečního selhání a vysokou pravděpodobností kardiochirurgické operace<sup>49-51</sup>. Klinické známky, které nám mohou pomoci při stanovení diagnózy paravalvulárního šíření IE jsou tyto: trvalá bakteriémie nebo horečka, vznik srdečního bloku či srdečního selhání nebo nový patologický šelest<sup>11</sup>. Paravalvulární šíření zahrnuje tvorbu abscesu, pseudoaneurysmatu a fistuly. Ke vzniku abscesových dutin dochází při šíření infekce do přilehlé tkáně za chlopenní prstenc. Při IE nativní aortální chlopně k tomu zpravidla dochází v místě nejslabší části prstence, která se nachází v blízkosti membranózní části septa a atrioventrikulárního uzlu<sup>52</sup>. Anatomická fragilita této oblasti vysvětluje, proč se infekce tak

snadno dokáže šířit právě v tomto místě a proč jsou poruchy AV vedení tak časté<sup>51</sup>. Perianulární šíření infekce můžeme pozorovat v 10-40 % všech případů IE nativních chlopní a je komplikací aortální IE častěji než mitrální IE<sup>53-56</sup>. Mnohem větší obavy z šíření infekce za chlopenní prstenec je u protézových IE, kde se dle dostupných dat vyskytuje u 56 % až 100 % případů<sup>51,55</sup>. Perivalvulární dutiny vyplněné hnisem jsou obvyklejší zejména u protetických IE, jelikož primárním místem infekce je ve větší míře samotný anulus než cípy chlopní<sup>55</sup>. Výše zmíněné jsme potvrdili i v našem souboru. Zajímavostí bylo jistě zjištění, že infekce na protéze v aortální pozici byla ve srovnání s mitrální afekcí spojená s významným rizikem perivalvulárního šíření. Bakteriím se tedy nejspíše aortální chlopeň jevila po anatomické stránce jako vhodnější terén k lokálnímu šíření.

Vlivem vysokých tlaků v levostranných srdečních oddílech se mohou abscesy transformovat do píštělí (fistul), které pak mohou být při echokardiografickém vyšetření patrné jako intrakardiální či perikardiální zkraty. Jedna série pacientů<sup>57</sup> popisuje v přítomnosti aorto-kavitálních píštělí, i přes anamnézu následných chirurgických operací v 87 % případů, úmrtnost 41 %. V některých případech progresivní šíření infekce může zcela narušit aorto-mitrální trigonum či ventrikulo-aortální kontinuitu. Přestože mohou být v některých případech tyto strukturální léze zprvu dobře tolerované, je zde jen velmi tenká hranice od katastrofických následků. Tyto stavy pravidelně vyžadují urgentní operační výkon.



Obrázek 3 - Kompletní AV blok u pacienta enterokokovou IE a vytvořeným intrakardiálním abscesem



Nově vzniklý atrioventrikulární blok má 88 % pozitivní prediktivní hodnotu na vznik abscesu, ale na druhou stranu nízkou sensitivitu (45 %) (Obr. 3)<sup>51</sup>. Podle dat z registrů je nová porucha AV vedení přítomná v 1-15 % případů IE a jejich přítomnost je spojena s horší prognózou. AV blokády různých stupňů vznikají v důsledku šíření infekce za hranice chlopenního endokardu směrem k převodnímu systému. Nejčastěji tato komplikace vzniká u infekcí aortální chlopně, a to z důvodu blízkosti nekoronárního cípu a AV uzlu. Každá nově vzniklá porucha AV vedení by tedy měla ošetřujícího lékaře upozornit na možné paravalvulární šíření infekce. Postižení aortální chlopně bylo i v naší kohortě potvrzeno jako nezávislý prediktor rozvoje nové AV blokády. Jistě zajímavým zjištěním byla prokázaná spojitost hemodialýzy s rozvojem této komplikace. Náhlá srdeční smrt je příčinou u přibližně 15 % pacientů v chronickém hemodialyzačním programu<sup>58</sup>. V jedné ze studií byla prevalence poruchy AV vedení v této skupině pacientů 4 %<sup>59</sup>. Porucha AV vedení vzniká u chronicky dialyzovaných pacientů nejspíše v souvislosti s difúzními kalcifikacemi srdce včetně srdečního skeletu a také časté výrazné změny iontové rovnováhy<sup>58</sup>. S největší pravděpodobností byla právě iontová dysbalance vzniklá v souvislosti s renálním selháním, resp. s akutně prováděnými hemodialýzami, dalším prediktorem rozvoje poruchy AV vedení.

Pacienti s rizikem paravalvulárního šíření nebo při jeho novém průkazu pomocí jedné ze zobrazovacích metod vyžadují okamžité svolání Heart teamu a znovu zhodnocení terapeutického postupu. Sensitivita TTE pro detekci srdečního abscesu je nízká (18 % až 63 % v retrospektivních a prospektivních studiích)<sup>60,61</sup>. Jícnová echokardiografie významně zvyšuje citlivost průkazu perianulárního šíření IE (76 % až 100 %) při zachované specificitě (95 %) a vynikající pozitivní a negativní prediktivní hodnotě (87 % a 89 %)<sup>62,63</sup>. Použitím barevně Dopplerovských technik může TEE prokázat proudové rysy pseudoaneuryzmat a píštělí. Současně může vyloučit komunikaci z nevyprázdňené dutiny abscesu. Ze všech těchto důvodů je TEE metodou volby při podezření na perivalvulárnímu rozšíření IE (Třída I, úroveň důkazu A dle znění guidelines)<sup>11</sup>.

Vybraná skupina pacientů s perianulárním šířením infekce, například ve formě intrakardiálního abscesu, může být úspěšně léčena bez chirurgické intervence<sup>64,65</sup>. Mohou to být pacienti s rozměrově malým abscesem (<1 cm) nebo ti, kteří nemají komplikace, jako je echokardiograficky prokázaná progresse abscesu během léčby, nově vzniklý srdeční blok nebo chlopenní dehiscence či insuficience. Tito pacienti však musí být bezpodmínečně pečlivě monitorováni pravidelnými TEE. TEE bychom u neoperovaných jedinců měli opakovat 2, 4 a

8 týdnů po ukončení antimikrobiální léčby. Cílem operace u pacientů s paravalvulárním šířením IE je odstranění samotné infekce stejně tak jako korekce hemodynamických abnormalit. Výkony na postižených chlopních často sestávají z odstranění nekrotických tkání, drenáží abscesových dutin či uzavření fistulózních spojek<sup>11,66</sup>. Ačkoli je náhrada chlopně ve většině případů nezbytná, může být provedení samotné operace v případě rozsáhlé destrukce perianulárních podpůrných tkání velmi obtížné. Za těchto podmínek můžeme s prospěchem použít homograftové náhrady, které mohou být použity k nahrazení jak poškozené aortální chlopně, tak k rekonstrukci poškozené aorty<sup>67,68</sup>. Pokud nebyli pacienti s intrakardiálním abscesem indikováni ke KCH operaci, bylo to na jedné straně z důvodu přítomnosti poměrně malého abscesu, u kterého byla doporučena prolongovaná antimikrobiální terapie. Na straně druhé se jednalo o velmi rizikové pacienty, jejichž momentální závažný stav nedovolil operační řešení. Je nutno říci, že ani chirurgický výkon nezaručuje jistotu vyřešení IE. Infekcí rozbředlý terén chlopní a srdečního skeletu představuje zásadní limitací radikální léčby. Opět je nutné podotknout, že indikace určitého druhu léčebného postupu je vždy rozhodnutím multioborového týmu.

### 3.5.2.3 Klinické prediktory vzniku prolapsu/perforace cípu

Výsledky univariantní analýzy prediktorů nového prolapsu/perforace chlopně během epizod IE shrnuje tabulka 20.

Tabulka 20 - Univariantní analýza prediktorů prolapsu/perforace chlopně

	<b>Prolaps/perforace cípů ne</b>	<b>Prolaps/perforace cípů ano</b>	<b>p</b>
<b>KNS</b>	30 (88 %)	4 (12 %)	0,03
<b>Jiný agens než KNS</b>	119 (70 %)	52 (30 %)	
<b>Délka vegetace (mm)</b>	8 (0-38)	12 (0-36)	0,001
<b>IE aortální chlopně</b>	98 (81 %)	23 (19 %)	0,001
<b>IE mitrální chlopně</b>	51 (65 %)	27 (35 %)	
<b>IE aortální i mitrální</b>	0 (0 %)	6 (100 %)	
<b>Věk při diagnóze IE (roky)</b>	61±14	56 ±17	0,02
<b>Revmatická choroba srdeční ANO</b>	25 (89 %)	3 (11 %)	0,04
<b>Revmatická choroba srdeční NE</b>	124 (70 %)	53 (30 %)	

Z výše zmíněných proměnných byly délka vegetace a endokarditída mitrální chlopně prokázány jako prediktory prolapsu/perforace chlopně i v multivariantní analýze (tabulka 21)

Tabulka 21 - Multivariantní analýza prediktorů vzniku prolapsu/perforace chlopně v průběhu IE

	<b>OR</b>	<b>P</b>
<b>IE mitrální chlopně</b>	2,136	0,026
<b>Délka vegetace</b>	1,055	0,009

### **Diskuze**

Nově vzniklý prolaps nebo perforace chlopně jsou častou komplikací epizod IE, v našem souboru byla incidence 27 % (N=56). Podkladem je agresivita mikroorganismů způsobujících ulcerace, erose a následně i perforace. Evidence zabývající se čistě perforacemi chlopní v průběhu epizod IE je celosvětově velmi omezená. Jedna ze studií popisovala přítomnost této komplikace častěji v souvislosti s infekcí na mitrálních chlopních a u pacientů v hemodialyzačním programu, a byla spojena s téměř dvojnásobnou mortalitou<sup>69</sup>. Postižení mitrální chlopně bylo v našem souboru nezávislým prediktorem nového prolapsu/perforace. Můžeme jen spekulovat, jestli se tento fenomén objevuje v důsledku větší fragility této chlopně, nebo to bylo způsobeno častějším zastoupením protézových endokarditid v aortální pozici v našem souboru. Hemodynamický dopad nás většinou nutí k časné KCH operaci a náhradě chlopně. Jsou však publikovány výsledky popisující dobré zkušenosti s rekonstrukčními výkony perforace předního cípu mitrální chlopně bez nutnosti náhrady chlopně. Toto je však možné jen v ojedinělých případech při absenci paravalvulárního šíření a dobré reakci na antimikrobiální léčbu<sup>70</sup>.

V jedné ze studií byl prokázán vztah mezi délkou vegetace a rozvojem abscesu, toto může být vysvětleno větší bakteriální náloží a virulencí a snadnějším šířením<sup>71</sup>. Tuto paralelu můžeme aplikovat na naše výsledky multivariantní analýzy, dle kterých byla právě délka vegetace nezávislým prediktorem lokální agresivity (perforace/prolaps chlopně).

### 3.5.2.4 Klinické prediktory vzniku srdečního selhání

Výsledky univariantní analýzy prediktorů rozvoje srdečního selhání během epizod IE shrnuje tabulka 22.

Tabulka 22 - Univariantní analýza klinických prediktorů rozvoje srdečního selhání

	<b>Srdeční selhání ne</b>	<b>Srdeční selhání ano</b>	<b>p</b>
<b>KNS</b>	24 (71 %)	10 (29 %)	0,04
<b>Jiný agens než KNS</b>	88 (51 %)	84 (49 %)	
<b>Diabetes mellitus ANO</b>	22 (39 %)	35 (61 %)	0,008
<b>Diabetes mellitus NE</b>	90 (60 %)	59 (40 %)	
<b>Fibrilace síní během IE ANO</b>	25 (42 %)	34 (58 %)	0,04
<b>Fibrilace síní během IE NE</b>	86 (59 %)	60 (40 %)	
<b>Věk (roky)</b>	58±15	62±15	0,045
<b>Septický šok ANO</b>	11 (34 %)	24 (69 %)	0,005
<b>Septický šok NE</b>	101 (59 %)	70 (41 %)	
<b>AV blokáda ANO</b>	8 (33 %)	16 (67 %)	0,03
<b>AV blokáda NE</b>	104 (57 %)	78 (43 %)	
<b>Prolaps/perforace chlopně ANO</b>	23 (41 %)	33 (59 %)	0,02
<b>Prolaps/perforace chlopně NE</b>	89 (60 %)	60 (40 %)	

Multivariantní analýzou byly zjištěny čtyři definitivní prediktory rozvoje SS – prolaps/perforace aortální chlopně, vyšší věk při diagnóze IE, septický šok a AV blokáda (tabulka 23).

Tabulka 23 - Multivariantní analýza prediktorů vzniku srdečního selhání v průběhu IE

	<b>OR</b>	<b>p</b>
<b>Prolaps/perforace chlopně</b>	2,959	0,002
<b>Vyšší věk při diagnóze IE</b>	1,031	0,005
<b>Septický šok</b>	4,045	0,001
<b>AV blok</b>	3,172	0,017

## Diskuze

Srdeční selhání je pozorováno u 42-60 % pacientů s IE nativních chlopní<sup>16</sup>. V naší skupině došlo k rozvoji SS v 46 % případů IE. Nejčastěji bylo pozorováno při infekci *S. aureus* (54 %), KNE (56 %) a ve skupině Ostatních agens (63 %). Tato komplikace je způsobena nejčastěji novou či progredující aortální nebo mitrální regurgitací, ačkoliv srdeční fistule či méně častěji obstrukce chlopně vegetací může vést k SS také. Chlopní insuficience může vzniknout na podkladě ruptury mitrálních chordae tendinae či nově vzniklého prolapsu/perforace chlopně. Nový prolaps/perforace chlopně byl významným prediktorem rozvoje SS (HR 2,959). Klinické příznaky SS mohou sestávat z nově vzniklé dušnosti, plicního edému či kardiogenního šoku. TTE má esenciální roli při vstupním vyšetření a stanovení správné diagnózy. Přesnější popis při perforaci chlopně, sekundárních lézích mitrální chlopně či aneurysmatech, je charakterizace přesnější pomocí TEE. Echokardiografie nám také poslouží k popisu sekundárních následků SS, jako je plicní hypertenze, plicní tlaky levé komory, perikardiální výpotek či ejekční frakce LK.

SS se může také rozvinout v důsledku rozvoje dysfunkce levé komory i přes správně zvolenou antibiotickou léčbu. Zdá se, že je to velmi častý a neřídka pozorovaný fenomén. V našem souboru se totiž porucha integrity chlopně (prolaps či perforace) objevila pouze v 27 % případů epizody IE. Celkově působící syndrom systémové zánětlivé odpovědi se tedy nabízí jako alternativní příčina rozvoje SS. Sepse je hlavním důvodem smrti u kriticky nemocných pacientů<sup>72-74</sup>, a to zejména následkem multiorgánového selhání. Dysfunkce myokardu je v tomto případě známým projevem tohoto syndromu<sup>75-77</sup>. V jedné studii byla snížena ejekční frakce (EF) zaznamenána u 25 % pacientů bez přítomnosti šoku<sup>78</sup>, v porovnání s druhou studií, kde bylo SS rozvinuto až u 50 % pacientů s již plně vyvinutým septickým šokem<sup>79</sup>. Pokles EF je v tomto případě reverzibilní s plnou obnovou srdeční funkce sedmý až desátý den. V dalších dvou studiích septického šoku trvajících alespoň 48 hodin mělo 24-44 % pacientů systolickou dysfunkci LK<sup>80,81</sup>. Je několik možných vysvětlení pro rozvoj septické deprese myokardu. Většina z nich je regulována cytokiny a NO, dalšími příčinami jsou adrenergní downregulace, mitochondriální dysfunkce, cirkulační změny představované intravaskulární volumovou deplecí a vasodilatací, a myofibrilární dysfunkce<sup>82</sup>. V našem souboru septický šok 4x zvyšoval riziko rozvoje srdečního selhání, což zapadá do kontextu výše zmíněného.

Již AV blokáda I. stupně byla prokázána jako rizikový faktor rozvoje srdečního selhání<sup>83</sup>, obzvláště pak jeho náhlý vznik, což můžeme aplikovat na průběh IE<sup>84</sup>. Poruchy AV vedení

vyššího stupně rezultující v bradykardii či dokonce v náhradní junkční rytmus pak mají neoddiskutovatelný dopad na hemodynamický status pacienta. V našem souboru významně zvyšovala nově vzniklá AV blokáda riziko rozvoje SS (OR 3,172).

Klinické projevy IE mohou být u starších pacientů nespecifické. Několik prací se zabývalo atypickou prezentací symptomů a s tím spojeným oddálením diagnózy IE u starších jedinců<sup>85</sup>. Toto je nepochybně podkladem častějšího rozvoje klinických komplikací tohoto onemocnění, tak jako to bylo pozorováno v našem souboru při rozvoji srdečního selhání (HR 1,031).

Pacienti mající vstupně normální funkci levé komory nebo jen mírnou formu SS mohou v průběhu léčby zprogreďovat až do těžkého SS. U dvou třetin těchto pacientů se tak stane v prvních 4 týdnech terapie<sup>11,86</sup>. Bez ohledu na mechanismus vzniku bývá SS u konzervativně léčených pacientů předzvěstí vážné prognózy. U chirurgicky léčených pacientů je pak nejvýznamnějším prediktorem špatné prognózy<sup>87</sup>.

Identifikace pacientů a správné načasování kardiochirurgického výkonu má být u pacientů se SS výsledkem rozhodovacího procesu IE týmu, který by se měl scházet v případě hraničně kompenzovaného pacienta i několikrát týdně. Rozvoj srdečního selhání je hlavním a nejdůležitějším kritériem při rozhodnutí o indikaci pacienta k urgentnímu KCH výkonu. Symptomatické srdeční selhání na podkladě významných chlopenních regurgitací, srdečních fistul či obstrukce chlopně vegetací je jasnou indikací k invazivnímu výkonu. U pacientů, kteří symptomatičtí nejsou, bychom měli pátrat po zvýšených plnicích tlacích LK či středně významné až významné plicní hypertenzi. Patologické hodnoty těchto parametrů jsou také indikací k operaci. Rozvoj plicního edému či kardiogenního šoku přes správně vedenou medikamentózní terapii je samozřejmou indikací k operaci z vitální indikace<sup>16</sup>. Pacienti mající významné chlopenní insuficience, při absenci klinických známek SS, by měli být v průběhu ATB léčby pečlivě echokardiograficky sledováni. Pravdou však je, že ve většině případů je budoucí KCH operace nezbytná, jen jde o její správné načasování.

### **3.5.2.5 Klinické prediktory rozvoje septického šoku**

#### **Výsledky**

Prediktory spojené s rozvojem septického šoku vypočtené univariantní analýzou jsou shrnuty v tabulce 24.

Tabulka 24 - Výsledky univariální analýzy prediktorů rozvoje septického šoku

	<b>Septický šok ne</b>	<b>Septický šok ano</b>	<b>p</b>
<i>S. aureus</i>	34 (58 %)	25 (42 %)	<0,0001
<b>Jiný agens než <i>S. aureus</i></b>	137 (93 %)	10 (7 %)	
<b>KNS</b>	34 (100 %)	0 (0 %)	0,002
<b>Jiný agens než KNS</b>	137 (80%)	35 (20 %)	
<b>Hladina leukocytů (x10<sup>9</sup>/l)</b>	11 (3-28)	14 (7-34)	<0,0001
<b>Hladina CRP (mg/l)</b>	98 (3-451)	205 (31-355)	<0,0001
<b>Kouření</b>	34 (72 %)	13 (28 %)	0,004
<b>Nekouření</b>	131 (90 %)	14 (10 %)	

Multivariální analýzou byly následně potvrzeny tyto tři nezávislé prediktory rozvoje septického šoku: 1) *S. aureus* jako původce epizody IE, 2) kouření a 3) vyšší hladina CRP (tabulka 25).

Tabulka 25 - Výsledky multivariální analýzy prediktorů rozvoje septického šoku

	<b>OR</b>	<b>P</b>
<i>S. aureus</i>	8,459	<0,0001
<b>Kouření</b>	8,403	0,001
<b>Hladina CRP</b>	3,870	0,005

## Diskuze

*S. aureus* představuje nejvíce virulentní agens způsobující epizody IE a je považován za nejčastější příčinu septického šoku. Je tomu již více než stovacet let, co Alexander Ogston popsal patogen následně pojmenovaný *S. aureus*<sup>88</sup>. Navzdory značnému pokroku v jeho poznání významného posunu v jeho profylaxi dosaženo nebylo. Vakcínu k dispozici nemáme a v současné době se prevence opírá pouze o použití obecných zásad profylaxe infekce<sup>89</sup>. Dle této, v České republice doposud nejkompexnější, databáze popisující případy IE je *S. aureus* nejčastější příčinou IE i na našem území. Mezi našimi pacienty byl také jednoznačně úzce spojen s rozvojem septického šoku. Čím je způsobeno, že je infekce *S. aureus* tak nebezpečná? Tyto mikroorganismy mají totiž schopnost se lehce přichytit k endoteliálním buňkám, krevním destičkám a fibrinu. Následně jsou endotelem pohlcovány a intracelulární prostředí je chrání před baktericidním účinkem antibiotik a obrannými mechanismy hostitele. Při kolonizaci

srdeční tkáň obvykle stafylokoky produkují četné toxiny a enzymy, které působí jak lokálně, tak systémově<sup>89</sup>. V naší kohortě jsme v případě infekce *S. aureus* diagnostikovali přítomnost těžké sepse/septického šoku ve 42 % případů, enterokoky na druhém místě byly s touto komplikací spojeny pouze ve 14 %. Zajímavou recentní výzkumnou prací je studie autorů Salgado-Pabon a kolektivu<sup>90</sup>. Ta zmiňuje roli superantigenů (SAGs) v rozvoji těžké sepse při IE. Právě tyto superantigeny mohou vést k neuměrné aktivaci imunitního systému a endoteliální toxicitě. Tyto mechanismy vedoucí k následnému rozvoji toxického šoku a jejich možnosti ovlivnění by mohl být cílem dalších prospektivních analýz.

Bylo prokázáno, že cigaretový kouř výrazně snižuje anti-bakteriální funkce leukocytů, zahrnující neutrofilů, monocytů, T-lymfocytů a B-lymfocytů<sup>91</sup>. Tím lze vysvětlit, proč měli naši pacienti s pozitivní anamnézou kouření zvýšené riziko septického šoku. Další studie zabývající se vztahem kouření a klinickým obrazem IE jsou v budoucnu jistě žádoucí.

C-reaktivní protein řadíme mezi proteiny akutní fáze zánětu. Je syntezován v játrech a je uvolňován z hepatocytů do krevního oběhu, kde působí současně jako inhibitor i mediátor zánětu. Na rozdíl například od prokalcitoninu je maximální plazmatickou koncentraci CRP možné pozorovat až za 24-48 hodin<sup>92</sup>. CRP je marker, jehož specifita je otazná, vhodný spíše k hodnocení významnosti zánětu než k rozlišení sepse od SIRS<sup>93</sup>. Bylo prokázáno, že jeho zvýšená hladina 1 týden po zahájení antibiotické terapie je markerem špatné prognózy<sup>94</sup>. Hladiny leukocytů a CRP reflektují významnost systémové odpovědi na infekci a odpovídají vážnosti systémové sepse. Vysoké hladiny CRP byly častější u pacientů, kteří zemřeli, oproti těm, kteří epizodu IE přežili<sup>95</sup>. V Královehradeckém souboru nebyla možnost hodnocení PCT (nábor pacientů započal již v roce 1998), proto jsme z laboratorních markerů hodnotících vážnost infekce vybrali právě CRP. I přes jeho nízkou specifitu v hodnocení sepse jeho zvýšená hladina vysoce korelovala s rozvojem septického šoku a byl prokázán jako nezávislý prediktor této vážné komplikace.

### **3.5.2.6 Klinické prediktory systémových embolizací**

#### **Výsledky**

Embolizační příhody doprovázely IE v 36 % (N=75) všech epizod. Infekce *S. aureus* byla spojena více než v polovině epizod se systémovými embolizacemi. Embolizační příhody při infekci *S. aureus* byly častější než při infekci KNS, streptokoky, KNE a ostatních agens



(všechny  $p < 0,05$ ), zatímco rozdíl četnosti nebyl signifikantní při infekci enterokoky (tabulka 26).

Tabulka 26 - Četnost embolizací dle infekčních agens

	<i>S. aureus</i>	KNS	Enterokoky	Streptokoky	KNE	Ostatní
<b>Embolizace</b>	34 (58 %)	6 (18 %)	11 (38 %)	11 (29 %)	9 (33 %)	4 (21 %)

Nejčastější cílovým orgánem systémových embolizací byla CNS, v našem souboru jsme tuto komplikaci pozorovali ve 22 % všech epizod IE. Slezina byla cílem infekčních embolů v 10 % případů IE. Raritní byla embolizace do jater a do a. centralis retinae (N=1,1 %) (tabulka 27).

Tabulka 27 - Nejčastější cílové orgány systémových embolizací

	CNS	Ledviny	Slezina	Končetiny	Páteř	Koronární tepny	Játra
<b>Embolizace N (%)</b>	46/206 (22 %)	12/206 (6 %)	21/206 (10 %)	15/206 (7 %)	7/206 (3 %)	9/206 (4 %)	1/206 (1 %)

K embolizacím do CNS docházelo nejčastěji v případě *S. aureus* (39 %) (tabulka 28).

Tabulka 28 - Embolizace do CNS dle infekčního agens

	<i>S. aureus</i>	KNS	Enterokoky	Streptokoky	KNE	Ostatní
<b>Embolizace do CNS</b>	23/59 (39 %)	3/34 (9 %)	3/29 (10 %)	8/38 (21 %)	6/27 (22 %)	3/19 (16 %)

Výskyt embolizací se lišil podle postižené chlopně a délky vegetace. Nejčastější byl výskyt embolizací při postižení mitrální chlopně s vegetací  $\geq 13$  mm, nejnižší při postižení aortální chlopně a vegetací  $< 13$  mm (tabulka 29).

Tabulka 29 - Embolizace dle postižené chlopně a délky vegetace

	<b>Embolizace</b>
<b>Aortální, vegetace &lt;13 mm</b>	25 (26 %)
<b>Aortální, vegetace ≥ 13 mm</b>	8 (32 %)
<b>Mitrální, vegetace &lt;13 mm</b>	18 (40 %)
<b>Mitrální, vegetace ≥13 mm</b>	24 (60 %)
<b>Celkem</b>	75 (36 %)

Výsledky univariatní analýzy prediktorů systémových embolizací jsou uvedeny v tabulce 30.

Tabulka 30 - Prediktory systémových embolizací dle univariatní analýzy

	<b>Embolie ne</b>	<b>Embolie ano</b>	<b>p</b>
<i>S. aureus</i>	25 (42 %)	34 (58 %)	<0,0001
<b>Jiný agens než <i>S. aureus</i></b>	106 (72 %)	41 (28 %)	
<b>KNS</b>	28 (82 %)	6 (18 %)	0,02
<b>Jiný agens než KNS</b>	103 (60 %)	69 (40 %)	
<b>Délka vegetace (mm)</b>	8 (0-26)	10 (0-38)	0,009
<b>IE mitrální chlopně</b>	43 (51 %)	42 (49 %)	0,002
<b>IE aortální chlopně</b>	88 (73 %)	33 (27 %)	
<b>IE nativní chlopně</b>	78 (57 %)	58 (43 %)	0,01
<b>Protézová IE</b>	53 (76 %)	17 (24 %)	
<b>Věk (roky)</b>	62 ± 15	57 ± 16	0,02

V multivariatní analýze faktorů asociovaných s rizikem embolizace jsme zjistili významnou interakci mezi postiženou chlopň a délkou vegetace. Riziko embolizace bylo vyšší u osob s postižením mitrální chlopně s délkou vegetace ≥13 mm než u osob s postižením aortální chlopně s délkovou vegetace <13 mm (OR 3,59, p=0,02). Vegetace ≥ 13 mm na aortální chlopni nebyla asociována se zvýšeným embolizačním rizikem (p=0,657). Dalším nezávisle asociovaným faktorem spojeným s rizikem embolizace byla infekce *S. aureus*. Starší věk naopak představoval protektivní faktor systémových embolizací (tabulka 31).

Tabulka 31 - Prediktory systémových embolizací dle multivariantní analýzy

	<b>OR</b>	<b>P</b>
<i>S. aureus</i>	3,24	0,001
<b>Mitrální chlopeň a délka vegetace</b>		0,018
<b>Aortální, vegetace <math>\geq 13</math> mm vs. Aortální, vegetace <math>&lt; 13</math> mm</b>	1,26	0,657
<b>Mitrální, vegetace <math>&lt; 13</math> mm vs. Aortální, vegetace <math>&lt; 13</math> mm</b>	1,99	0,08
<b>Mitrální, vegetace <math>\geq 13</math> mm vs. Aortální, vegetace <math>&lt; 13</math> mm</b>	3,59	0,002
<b>Vyšší věk při diagnóze IE</b>	0,976	0,02

Součástí této subanalýzy byla validace Italského rizikového skóre predikce embolizací u epizod IE<sup>47</sup> na našem souboru pacientů a vyjádření se k tomu, zdali je možné jej aplikovat na místní případy IE. Pro každého pacienta bylo vypočítáno skóre embolizace (1 bod – *S. aureus* IE, 1 bod – vegetace  $\geq 13$  mm). Minimální počet bodů byl 0, maximální počet bodů byl 2 (*S. aureus* IE + vegetace  $\geq 13$  mm). Byl pozorován stoupající lineární trend embolizací v závislosti na skóre embolizace (p pro lineární trend  $< 0,0001$ ) (tabulka 32).

Tabulka 32 - Vztah bodového hodnocení kvantifikujícího embolizační riziko a systémových embolizací

	<b>0 bodů</b>	<b>1 bod</b>	<b>2 body</b>	<b>Celkový počet</b>
<b>Embolie NE</b>	82 (76,6 %)	40 (54,1 %)	9 (36,9 %)	131 (63,6 %)
<b>Embolie ANO</b>	25 (23,4 %)	34 (45,9 %)	16 (64 %)	75 (36,4 %)
<b>Celkový počet</b>	107 (100 %)	74 (100 %)	25 (100 %)	206 (100 %)

## Diskuze

Systémové emboly mohou cestovat do sleziny, ledvin, končetin, páteře a věnčitých tepen. Nicméně zcela nejčastějším cílovým orgánem je centrální nervový systém, a to až v 65 % případů, z toho se v 90 % jedná o embolizaci do arteria cerebri media (ACM)<sup>96</sup>. U pacientů s pravostrannou IE je tato komplikace možná v případě patentního foramen ovale nebo u defektních mezisíňových přepážek. Fokální neurologické symptomy (hemiparéza, afázie, diplopie, vertigo) jsou přítomné u přibližně 40 % pacientů, kdežto non-fokální příznaky (bolesti hlavy, křeče, změna mentálního statusu) jsou pozorovány přibližně u třetiny pacientů<sup>97</sup>. Naše

výsledky jsou ve shodě s publikovanými studiemi, i u našich pacientů docházelo nejčastěji k embolizaci do mozku, a to až v 22 % případů. Je nutné podotknout, že jednoznačně nejvíce bylo toto pozorováno u infekcí *S. aureus*, a to v 39 % všech jeho epizod. Na druhou stranu nejnižší incidence embolizací do CNS byla sledována u pacientů infikovaných koaguláza negativními stafylokoky (9 % epizod). Neurologické komplikace často vedou ke změně léčebné strategie, ať ve smyslu načasování kardiochirurgického výkonu nebo délky antibiotické terapie. Mozkové krvácení nebo středně až významné ischemické postižení představují nejvýznamnější prediktory mortality. Antikoagulační terapie může zvýšit riziko mozkového krvácení v průběhu IE bez současného snížení rizika vzniku embolizačních epizod, a proto v dnešní době není paušální používání antikoagulační terapie doporučováno. Ani použití protidestičkové terapie nebylo spojeno se sníženou incidencí embolizací<sup>16</sup>. Indikace k antikoagulační či antitrombotické terapii by měla být pečlivě diskutována multi-disciplinárním týmem ve složení kardiolog, kardiochirurg a neurolog.

Druhým nejčastějším cílovým orgánem embolizací byla v našem souboru slezina (10 % epizod). Primární manifestací je v tomto případě slezinný infarkt, který může být buď asymptomatický, nebo se projeví bolestmi břicha v levém horním kvadrantu. Ten může být následně komplikován rozvojem abscesu. V jedné ze studií, která prospektivně během IE prováděla pacientům CT břicha, odhalila embolizaci do sleziny až v 19 % případů<sup>98</sup>. Jelikož je absces sleziny spojován s vysokou mortalitou, je řádná terapie zcela kruciólní. Ve vybraných případech může být v případě neúspěšné drenáže indikována splenektomie. Chabá odpověď na antibiotickou léčbu nebo refrakterní bolest je indikací k invazivnímu výkonu. V případě indikace ke KCH výkonu je při abscesu sleziny doporučena nejdříve splenektomie, až poté samotná náhrada chlopně<sup>99</sup>.

Embolizace do ledvin je dle dostupné literatury součástí až 14 % epizod IE<sup>100</sup>, v našem souboru k tomuto došlo v 6 %. Většina pacientů si v případě této komplikace stěžuje na akutně vzniklou tupou bolest břicha či v zádech, bolest je většinou kontinuální. V přibližně polovině případů se může objevit teplota a zvracení. Laboratorními nálezy mohou být leukocytóza, proteinurie či hematurie. Možnými komplikacemi septické embolizace do ledvin jsou hematurie, glomerulonefritida nebo infarkt ledviny, který může vést k insuficienci tohoto orgánu. Ze sekčních nálezů bylo reportováno postižení ledvin až ve 30 % případů IE, nejvíce v souvislosti s infekcí *S. aureus*. Léčba je většinou antibiotická terapie, hemodialýza, pouze v ojedinělých případech je nutné přistoupit k invazivnímu zákroku<sup>99</sup>.

Infarkt myokardu způsobený embolizací do koronárních tepen je ne příliš častou, nicméně obávanou komplikací IE (obrázek 4)<sup>101</sup>. V jedné ze studií bylo toto pozorováno u 17 z 586 (2,9 %) pacientů s infekční endokarditidou<sup>102</sup>. Míra úmrtnosti bývá v těchto situacích téměř dvojnásobná než u pacientů, kteří infarkt myokardu neprodělají (64 % vs. 33 %)<sup>103</sup>. Ramus interventricularis anterior (RIA) je nejčastějším místem koronární embolie<sup>104</sup>. Embolizace do věnčitých tepen byla v naší skupině pacientů dokumentována ve 4 % případů (9/206).

Doposud přesně nevíme, jaká je nejvhodnější léčba této komplikace infekční endokarditidy, vhodné studie na toto téma totiž chybí. Obnova perfúze je každopádně zcela zásadní, jinak je pacient v ohrožení života a úmrtnost těchto pacientů je vysoká<sup>105</sup>. Trombolytikům se u pacientů se septickou embolizací snažíme vyhnout z důvodu rizika krvácení. I přes riziko distální embolizace či vývoje mykotické výdutě v místě balónkové dilatace je perkutánní transluminální angioplastika metodou volby<sup>106</sup>. Implantace stentu zlepší průchodnost cévy, ale nese s sebou teoretické riziko infekce u septických pacientů. Existují případy perkutánní embolektomie, která byla použita před nebo namísto implantace stentu<sup>107</sup>. Chirurgická embolektomie může být preferována u rizikových nálezů, v případě, že pacienti vyžadují současné provedení koronárního bypassu či chirurgického výkonu na chlopni<sup>108</sup>.



Obrázek 4 - 99% stenóza první diagonální tepny způsobená septickou embolizací při IE

Četnost embolizací do páteře během IE se pohybuje od 1 do 15 %<sup>109</sup>. Spondylodiscitida byla v našem souboru dokumentována ve 3 % případů (7/206). Nejčastějším klinickým příznakem

jsou muskuloskeletální obtíže ještě před stanovením diagnózy IE a není vyjímečné, že prvním ošetřujícím lékařem pacienta s IE je ortoped či neurolog. U každého pacienta s predispozičními faktory pro vznik IE by proto na toto onemocnění mělo být pomýšeno. Zlatým standardem k průkazu této komplikace je magnetická rezonance<sup>100</sup>.

Je všeobecně známo, a s tímto faktem počítá také většina observačních retrospektivních studií zabývající se tematikou IE, že během samotných epizod dochází ke klinicky němým, zcela asymptomatickým, embolizacím. Autoptické studie uvádějí vysoký počet němých embolizací do břišních orgánů, zejména jde o slezinu a o ledviny. Rutinní provádění počítačové tomografie (CT) nebo magnetické resonance (MR), jakožto důležitých zobrazovacích modalit k detekci periferních orgánových komplikací, je spíše sporné, jelikož představují přídavnou zátěž pro pacienta, obzvláště pokud je potřeba aplikace iodové kontrastní látky<sup>96,103,110</sup>. V naší kohortě bylo u každého pacienta paušálně prováděno UZ vyšetření břicha. Vyšetření CT či MR byla indikována v případě klinického podezření na septickou embolizační epizodu.

K embolickým komplikacím může dojít před zjištěním diagnózy, v průběhu antibiotické léčby nebo po ukončení této terapie. Majoritně k tomuto však dochází v prvních 2 až 4 týdnech antimikrobiální terapie<sup>84</sup>. Riziko embolizačních epizod dle evidence strmně klesá v průběhu prvních dvou až tří týdnů úspěšné léčby. Vilacosta a kolektiv<sup>110</sup> ve své studii potvrdili sníženou četnost embolizací po 2 týdnech antibiotické léčby. Kromě toho tato studie zdůraznila přítomnost zvýšeného rizika embolizací u pacientů s afekcí mitrální chlopně, rostoucí velikostí vegetace v průběhu léčby astafylokokové etiologie endokarditidy.

Výsledky naší práce popisují mladší věk pacienta jako rizikový faktor embolizací. Jedna z prací již toto zjištění popsala<sup>111</sup>. Možným vysvětlením může být, že mladší pacienti reagují více energicky na zánětlivý stimulus, jako bakterémii než ti starší, což následně vede k častějším embolizacím. Tato interpretace byla podpořena nálezem nižších hladin albuminu u těchto pacientů, což může naznačovat přepnutí klasické jaterní proteosyntézy na syntézu reaktantů akutní fáze.

Existuje mnoho studií, které se pokusily využít echokardiografické vyšetření k odhalení vysoce rizikové podskupiny pacientů, kteří by mohli mít prospěch z časně kardiochirurgické operace s cílem snížení incidence embolizací. Jedna z nich prokázala tendenci k vyššímu riziku embolizace u levostranných endokarditid s vegetacemi většími než 1 cm<sup>112</sup>. DeCastro a jeho

kolegové<sup>113</sup> srovnali jícnové (TEE) a transthorakální (TTE) echo a nezjistili, že by jedna z technik byla užitečnější při definici embolického rizika. V další studii založené na užití TEE<sup>114</sup> byly vegetace na mitrální chlopni s průměrem větším než 10 mm spojeny se signifikantně větší četností embolie. Je známo, že mitrální vegetace jsou spojeny s vyšším rizikem embolizace (25 %) ve srovnání s vegetacemi na aortální chlopni (10 %). Nejvyšší embolizační riziko (37 %) bylo pozorováno u podskupiny pacientů s vegetací připojenou k přednímu cípu mitrální chlopně<sup>115,116</sup>. Důvodem je pravděpodobně jeho zvýšená pohyblivost ve srovnání s cípem zadním. V naší studii byla jednoznačně potvrzena souvislost mezi afekcí mitrální chlopně a rizikem embolizace.

V jiné studii bylo zjištěno, že vliv velikosti vegetace na embolickém potenciálu je závislý na etiologickém agens způsobující IE. Ve studii Vilacosty<sup>110</sup> byly stafylokokové nebo plísňové IE spojeny s nejvyšší četností výskytu embolizace nezávisle na velikosti vegetace. V našem souboru neexistoval jiný agens než *S. aureus*, který by byl více spojen s embolizacemi (OR 3,24).

Mobilita vegetace může být další důležitou proměnnou, která může být považována za prediktor embolizací. Zatímco některé manuskripty uvádějí zvýšené riziko embolizačních epizod u pacientů s velkými a mobilními vegetacemi<sup>103,112,114</sup>, jiné zase tento vztah nepotvrdily<sup>117,118</sup>. S cílem překonání limitací přechozích studií byla navržena velká prospektivní multicentrická studie posuzující prediktivní hodnotu echokardiografického vyšetření na následné riziko embolie a smrti při IE<sup>119</sup>. Její výsledky prokázaly, že velikost mobilní vegetace více než 10 mm je prediktorem embolizací a úmrtí. My jsme se rozhodli tuto proměnnou v multivariantní analýze netestovat, jelikož je definice mobility vegetace spojena s významnou inter-individuální variabilitou, která by mohla výrazně ovlivnit konečné výsledky.

V naší studii jsme hodnotili, stejně jako všechny ostatní výše zmíněné práce, délku vegetací v různých echokardiografických projekcích. Do definitivní analýzy byla použita vegetace s tou největší délkou. Multivariantní analýzou bylo zjištěno, že vegetace na mitrální chlopni  $\geq 13$  mm byla prediktorem embolizací. Při validaci Italského skóre pro predikci embolizací<sup>47</sup> byl následně zjištěn stoupající lineární trend embolizací v závislosti na skóre embolizace (p pro lineární trend  $<0,0001$ ). *S. aureus* a délka vegetace, obzvláště v mitrální pozici, jsou hlavními rizikovými faktory systémových embolizačních epizod.

Se zajímavým patofyziologickým podkladem rizika embolizace, jiným, než je samotná charakteristika vegetace, přišla další studie<sup>120</sup>. Ta prokázala spojitost mezi infekcí a zvýšenou hladinou antifosfolipidových protilátek, která vede k aktivaci trombinu endoteliálních buněk a také ke snížení fibrinolýzy. Dle výsledků této studie tato kaskáda vedla ke zvýšenému riziku závažných embolizačních příhod. Jistě zajímavým objektem dalších studií by mohl být vztah hladiny antifosfolipidových protilátek s infekcí *S. aureus*, což by mohlo pomoci při osvětlení jeho vysokého embolizačního potenciálu.

Evropská doporučení pro Diagnostiku a léčbu IE považují za rozhodující faktory k eventuelní urgentní indikaci ke kardiochirurgické operaci, a tedy k zabránění další embolizace, velikost vegetace, předchozí epizodu embolizace při správně nastavené ATB terapii či hemodynamickou kompromitaci chlopně samotnou vegetací<sup>16</sup>. Jelikož dochází v průběhu prvních 2 týdnů antibiotické léčby k výraznému snížení embolického rizika, může být urychlená operace s cílem zabránění likvidačních embolizačních příhod v časném průběhu léčby výhodou. Časná indikace k chirurgické intervenci může zabránit primární nebo opakující se embolizaci, na druhou stranu však vystavuje pacienta bezprostřednímu a celoživotnímu riziku spojenému s přítomností chlopní protézy. V současné době je však správné načasování kardiochirurgické operace jednou z největších kontroverzí současné kardiologické praxe. Hlavním důvodem úvahy o časně operaci v akutní fázi onemocnění je snaha o zabránění embolizace, ať první, či opakované<sup>121</sup>. Na druhé straně je chirurgická léčba v časném stádiu onemocnění spojena s významným rizikem. Chirurgie je v tomto případě oprávněná u pacientů s vysoce rizikovými rysy onemocnění, u kterých je možnost konzervativního vyléčení nepravděpodobná, a také u těch, kteří nemají další přídavná onemocnění nebo jiné případné zdroje komplikací. Je nutné podotknout, že věk sám o sobě by neměl být kontraindikací k chirurgii<sup>122</sup>. Ke stanovení toho nejlepšího terapeutického přístupu jsou nutné časté konzultace s kardiochirurgem, respektive s celým IE týmem.

V některých situacích se však v klinické praxi setkáváme s již zmíněnou kontroverzí v názorech kardiologa a kardiochirurga stran načasování operace. Kardiolog se často kloní k časnému výkonu s cílem zabránění komplikací ve formě embolizací či progresu probíhající infekce do septického šoku. Kardiochirurg, vědom si rizikového terénu v průběhu akutní fáze IE, se případného výkonu na otevřeném srdci spíše brání a kloní se nejlépe ke 2 – 3 týdennímu přeléčení infekce antibiotiky. Z těchto důvodů je proto nutné dále detailně zkoumat rysy daných etiologických agens, abychom mohli v budoucnu lépe předpovídat jejich chování a mohli tím



zabránit nevratným komplikacím. Systémové embolizace představují na jedné straně šíření infekce a na druhé straně poškození cílového orgánu jako takového, což ve výsledku vede ke zvýšení mortality. Ve velké části případů je systémová embolizace vůbec prvním projevem onemocnění a naše ruce jsou v mnoha případech jejich následky svázané. Ve zbytku případů čelíme konfrontacím s hraničními echokardiografickými nálezy a rozhodujeme se dle velikosti vegetace či věku pacienta, zdali jej odeslat k chirurgickému výkonu či ne. Právě v těchto situacích mohou být výsledky naší práce, které dokládají extrémní rizikovost IE způsobených *S. aureus*, obzvláště na mitrálních chlopních, velmi důležité.

### **3.5.2.7 Klinické prediktory nemocniční úmrtnosti**

#### **Výsledky**

Výsledky univariantní analýzy prediktorů nemocniční úmrtnosti jsou uvedené v tabulce 33.

Tabulka 33 - Prediktory nemocniční úmrtnosti vypočtené univariální analýzou

	<b>Mortalita ne</b>	<b>Mortalita ano</b>	<b>P</b>
<i>S. aureus</i>	39 (66 %)	20 (34 %)	0,01
<b>Jiný agens než <i>S. aureus</i></b>	122 (83 %)	25 (17 %)	
<b>KCH operace ANO</b>	91 (87 %)	14 (13 %)	0,004
<b>KCH operace NE</b>	70 (69 %)	31 (31 %)	
<b>Hladina kreatininu (μmol/l)</b>	95 (16-537)	127 (50-675)	0,001
<b>Hemodialýza před či během IE ANO</b>	17 (55 %)	14 (45 %)	0,002
<b>Bez hemodialýzy před či během IE NE</b>	144 (82 %)	31 (18 %)	
<b>Hladina CRP (mg/l)</b>	100 (3-451)	167 (6-355)	0,001
<b>Věk pacienta při IE (roky)</b>	59±16	63±11	0,04
<b>Srdeční selhání ANO</b>	63 (67 %)	31 (33 %)	0,001
<b>Srdeční selhání NE</b>	98 (88 %)	14 (13 %)	
<b>CMP ANO</b>	27 (59 %)	19 (41 %)	0,001
<b>CMP NE</b>	134 (84 %)	26 (16 %)	
<b>Septický šok ANO</b>	16 (46 %)	19 (54 %)	<0,0001
<b>Septický šok NE</b>	145 (85 %)	26 (15 %)	
<b>Embolie ANO</b>	49 (65 %)	26 (35 %)	0,001
<b>Embolie NE</b>	112 (85 %)	19 (15 %)	

Z výše zmíněných rizikových faktorů nemocniční úmrtnosti byly v multivariální analýze prokázány jako nezávislé prediktory tyto: 1) srdeční selhání, 2) septický šok, 3) CMP, 4) vyšší věk při diagnóze IE a 5) hemodialýza před či nově během IE. Protektivním faktorem úmrtí byla provedená KCH operace (tabulka 34).

Tabulka 34 - Výsledky multivariantní analýzy prediktorů nemocniční úmrtnosti

	<b>OR</b>	<b>P</b>
<b>Srdeční selhání</b>	3,829	0,003
<b>Septický šok</b>	6,000	0,001
<b>CMP</b>	4,425	0,002
<b>Vyšší věk při IE</b>	1,039	0,031
<b>Hemodialýza před či nově během IE</b>	5,007	0,003
<b>KCH operace</b>	0,205	0,001

### **Diskuze**

I přes pokroky v diagnostice a léčbě infekční endokarditidy je mortalita spojená s tímto onemocněním stále extrémně vysoká. Přibližně každý pátý člověk s IE zemře<sup>16</sup>. Nemocniční úmrtnost je ještě vyšší u starších pacientů, kteří jsou zatíženi více komorbiditami a jsou mnohem častěji exponováni nemocničnímu prostředí. V naší studii představoval vyšší věk prediktor úmrtí (OR 1,039, p=0,031). Důvod stále vysoké úmrtnosti není přesně znám, nicméně můžou se na něm podílet změny typu a virulence infekčních agens či změny v cílové populaci, která s sebou nese riziko predispozice pro toto onemocnění<sup>123</sup>. Právě z těchto důvodů je nutné co nejlépe predikovat tyto vysoce rizikové pacienty.

I přes pokroky v diagnostice IE, antibiotické i chirurgické terapii, je septický šok považován za jeden z hlavních faktorů ovlivňujících mortalitu pacientů<sup>16</sup>. Jeho rozvoj může být ovlivněn přítomností predispozičních faktorů, jako například diabetes mellitus, vyšší věk, renální insuficience či infekce *S. aureus*<sup>124</sup>. Právě tento patogen byl u našich pacientů hlavním prediktorem septického šoku, jeho extrémní virulence je neoddiskutovatelná. V našem souboru představoval SŠ vůbec největší rizikový faktor nemocničního úmrtí (HR 6,000, p=0,001). Existují tři hlavní pilíře léčby u pacientů se SŠ: 1) promptní vysokodávková ATB léčba, 2) dostatečný intravaskulární objem a správné dávkování vasopresorické terapie a 3) odstranění zdroje infekce (infikovaných chlopní, abscesů či vzdálených infekčních metastatických lézí)<sup>124</sup>. Pacienti v riziku rozvoje SS by měli být urgentně operováni.

Hemodialýza sama o sobě představuje přídatný, vysoce rizikový faktor u pacientů s IE. Chronicky dialyzovaní pacienti s IE mají výrazně vyšší mortalitu než pacienti bez ní<sup>125</sup>. V jednorochní francouzské národní studii zjistili, že incidence IE byla u dialyzovaných pacientů

1,7-2 případů/1000 pacientů, což je 50-60 krát vyšší incidence než u normální populace<sup>126</sup>. Příčiny této vysoké incidence jsou následující: 1) vyšší četnost degenerativních chlopenních vad jako je kalcifikovaná aortální chlopeč nebo kalcifikace mitrálního anulu, které vedou k regurgitaci; 2) vyšší pravděpodobnost bakterémie během HD, ať již z důvodu přenosu přes intravaskulární vstupy, tak sníženou obranyschopností HD pacientů (metabolické abnormality, malnutrice, diabetes). Nejčastějším původcem infekce u HD pacientů je *S. aureus*, a to až v 75 % případů<sup>127</sup>. V našem souboru zvyšovala hemodialýza riziko úmrtnosti 5x.

Diagnóza IE u HD pacientů je obtížnější a použití Duke kritérií má své limity, jelikož je toto onemocnění v počátečních stádiích hůře rozeznatelné od klasických nekomplikovaných infekcí i.v. vstupů, horečka není u těchto pacientů často v takové míře přítomna či zvýšená sedimentace erytrocytů může být normálně přítomna i bez přítomnosti infekce<sup>128</sup>. Z těchto důvodů je časné provedení echokardiografie extrémně důležité. Nejvyšší mortalita je u HD pacientů pozorována v prvních 30 dnech po stanovení diagnózy, proto je pečlivá echokardiografická monitorace či odstranění potenciálních zdrojů infekce zásadní<sup>129</sup>.

Systémové embolizace se vyskytují až v 50 % případů IE<sup>11,112-114</sup>. Nejčastěji docházelo u našich pacientů k embolizacím do CNS (22 %). Tato četnost odpovídá výsledkům dalších studií pacientů s levostrannou IE (10-35 %) <sup>130,131</sup>. Spolu s fibrilací síní je IE nejčastější příčinou embolizací do mozku. Každá takováto embolizace je spojena s výrazně horší prognózou nemocného. Ačkoliv byly systémové embolizace v univariantsní analýze signifikantně spojeny s nemocniční úmrtností, v multivariantsní analýze však již podobného výsledku nedosáhly, a to právě na úkor CMP (OR 4,425, p=0,002). Systémové embolizace, včetně embolizací do CNS, byly detailně diskutovány v předchozí části práce.

Mnoho studií během posledních dvou desetiletí prokázalo, že rozvoj srdečního selhání má ze všech komplikací IE největší dopad na přežívání pacientů<sup>86-87</sup>. Přítomnost nově zjištěného srdečního selhání vyššího stupně bylo identifikováno jako 1 z 5 základních faktorů, které byly nezávisle spojené s 6-měsíční úmrtností<sup>132</sup>. V naší studii byl jedním z hlavních prediktorů nemocničního úmrtí (OR 3,829, p=0,003).

Stále přesně nevíme, zdali časná KCH operace zlepšuje prognózu pacientů. Systematická review z roku 2011<sup>133</sup> zahrnula celkem 4199 pacientů a její výsledky se kloní na stranu prospěchu časné operace. Nicméně autoři také zdůrazňují, že největšího profítu z časné intervence mají pacienti, kteří jsou dle guidelines k výkonu správně indikováni (šíření infekce,

embolizace, srdeční selhání). Paradoxně i přesto, že infekce *S. aureus* svým průběhem klasicky splňuje indikační kritéria k operaci, jsou tito pacienti operováni spíše méně. Právě z důvodu velmi těžkých a komplikovaných epizod IE. Stejně tak je to například u pacientů s CMP, která je v mnoha případech natolik likvidující, že znemožní správné načasování operace<sup>133</sup>. V roce 2011 bylo publikováno tzv. STS-IE skóre skládající se ze 13 proměnných, které nám může pomoci ve správném načasování výkonu<sup>134</sup>. Důležitou prací na toto téma je prospektivní studie autorů Kang a kolektiv<sup>135</sup>, kteří prokázali, že ve srovnání s konvenční léčbou časná operace u pacientů s prokázanými velkými vegetacemi významně snížila pravděpodobnost úmrtí a systémových embolizací. Je však nutno podotknout, že v rameni časné indikace k operaci byly zahrnuty pouze 3 epizody IE způsobené *S. aureus*. Někteří pacienti jsou samozřejmě natolik rizikováni, že je KCH operace v průběhu epizody IE kontraindikována. Naše výsledky však jednoznačně potvrdili, že provedený KCH výkon byl významným protektivním faktorem nemocniční úmrtnosti (OR 0,205, p=0,001).

### **3.5.2.8 Klinické prediktory 6-měsíčního přežívání**

#### **Výsledky**

Průměrná 6-měsíční úmrtnost byla v našem souboru 25 %, což představuje oproti úmrtnosti během hospitalizace nárůst pouze o 3 %.

Faktory asociované s 6-měsíční úmrtností v Kaplan-Meierově univariantní analýze ukazuje tabulka 35.

Tabulka 35 - Faktory asociované s 6-měsíční úmrtností v univariantní Kaplan-Maierově analýze

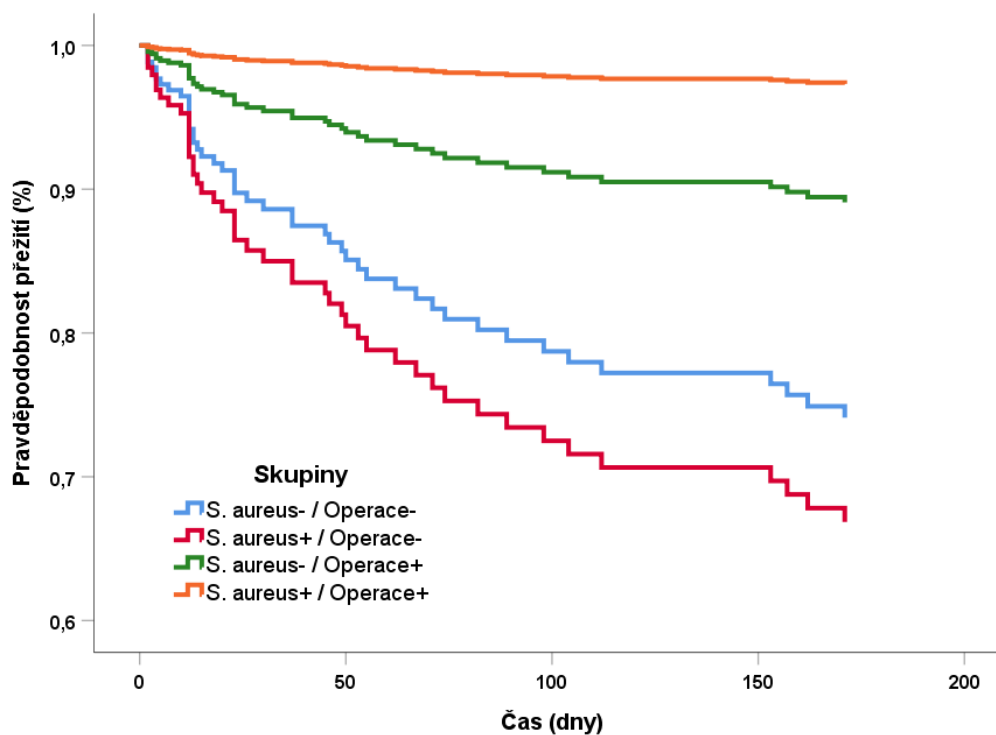
	<b>6-měsíční přežití</b>	<b>Log Rank p</b>
<b><i>S. aureus</i>-, operace-</b>	75,4 ± 5,2 %	<0,0001
<b><i>S. aureus</i>+, operace-</b>	37,5 ± 8,6 %	
<b><i>S. aureus</i>-, operace +</b>	83,3 ± 4,2 %	
<b><i>S. aureus</i> +, operace +</b>	85,2 ± 6,8 %	
<b>CMP ANO</b>	50 ± 7,4 %	<0,0001
<b>CMP NE</b>	80,6 ± 3,1 %	
<b>Srdeční selhání ANO</b>	60,6 ± 5,0 %	<0,0001
<b>Srdeční selhání NE</b>	84,8 ± 3,4 %	
<b>Septický šok ANO</b>	42,9 ± 8,4 %	<0,0001
<b>Septický šok NE</b>	80,1 ± 3,1 %	
<b>Symptomy nad 1 měsíc ANO</b>	91,9 ± 4,5 %	0,017
<b>Symptomy nad 1 měsíc NE</b>	72,1 ± 3,6 %	
<b>Embolie ANO</b>	60 ± 5,7 %	0,0004
<b>Embolie NE</b>	81,7 ± 3,4 %	

Nezávislými prediktory, které se podílely na 6-měsíční úmrtnosti pacientů, byly: 1) CMP, 2) srdeční selhání a 3) septický šok. Dále jsme prokázali, že působení infekce *S. aureus* na 6-měsíční úmrtnost je závislé na operačním řešení – operovaní pacienti s infekcí *S. aureus* měli lepší prognózu než pacienti s jinou infekcí (tabulka 36, graf 2). Symptomy IE nad 1 měsíc představovaly protektivní faktor 6-měsíční úmrtnosti.

Tabulka 36 - Prediktory 6-měsíční mortality zjištěné multivariantní Coxovou analýzou

	HR	p
<b>Skupiny <i>S. aureus</i>/KKCH operace</b>		<0,0001
<i>S. aureus</i> -, KKCH operace – vs. <i>S. aureus</i> +, KKCH operace +	11,011	0,0004
<i>S. aureus</i> +, KKCH operace – vs. <i>S. aureus</i> +, KKCH operace +	14,800	<0,0001
<i>S. aureus</i> -, KKCH operace + vs. <i>S. aureus</i> +, KKCH operace +	4,250	0,031
<b>CMP</b>	3,457	0,0002
<b>Srdeční selhání</b>	4,071	<0,0001
<b>Septický šok</b>	3,508	0,0006
<b>Symptomy nad 1 měsíc</b>	0,244	0,021

Graf 2 - Pravděpodobnost 6-měsíčního přežití v závislosti na infekčním agens a druhu terapie



### **Validace mezinárodního rizikového skóre 6-měsíční úmrtnosti na našem souboru pacientů**

IE je často doprovázena četnými komplikacemi jako je například srdeční selhání, destrukce chlopenního aparátu, těžká sepse, embolizace. Nicméně i další charakteristiky IE a anamnestické faktory mohou ovlivňovat přežívání pacientů. Základem této části byla validace mezinárodního rizikového skóre 6-měsíční mortality pacientů s IE<sup>48</sup> na české populaci a vyjádření se k tomu, zdali je možné jej aplikovat k rizikové stratifikaci našich pacientů. Jak již bylo zmíněno v metodické sekci, je tento rizikový kalkulátor založen na výsledcích velkého multinárodního, prospektivního registru a následně validovaný na separátní kohortě pacientů. Většina zařazených pacientů prodělala epizody levostranné IE a pocházela z kardiocenter, kde byla přítomna kardiochirurgie. Většina z proměnných, ze kterých rizikové skóre sestává, není ovlivnitelných, až na možnost indikace kardiochirurgické operace. V reálné praxi splňuje indikaci k operačnímu výkonu až ¾ pacientů, nicméně k samotné operaci skutečně dojde pouze u poloviny z nich a z to z důvodu velkého rizika u pacientů s vysokým operačním rizikem úmrtí<sup>16</sup>. V kalkulátoru se objevuje faktor délky symptomů delší než 30 dní před stanovením diagnózy, toto odpovídá skutečnosti, že například *S. aureus* vede k rychlému průběhu onemocnění, kdežto streptokokové IE jsou charakteristické spíše indolentním průběhem. Etiologický agens je důležitým faktorem v rizikové stratifikaci tohoto onemocnění. Toto je potvrzeno i vlastním zařazením streptokoků jako protektivního faktoru. Stejně tak indikace ke KCH operaci se projevila být faktorem, který snižuje úmrtnost.

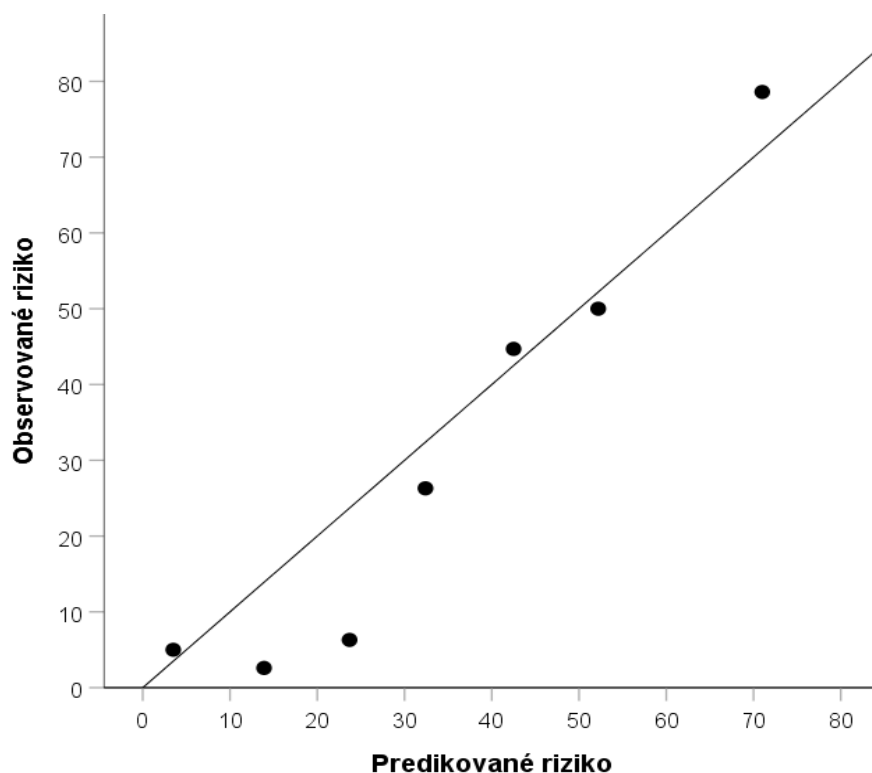
Při validaci jsme zjistili, že u pacientů s rizikovým skóre 10-29 % je výrazně nadhodnoceno riziko mortality. U pacientů s kalkulovaným rizikem nad 30 % již predikované riziko odpovídá riziku observovanému (tabulka 37) (graf 3).



Tabulka 37 - Popis validace rizikového skóre na populaci našich pacientů

Riziková kategorie	Predikované riziko	Observované riziko
<10 %	3,5 %	5 %
10-19 %	13,9 %	2,6 %
20-29 %	23,7 %	6,3 %
30-39 %	32,4 %	26,3 %
40-49 %	42,5 %	44,7 %
50-59 %	52,2 %	50 %
>60 %	71,0 %	78,6 %

Graf 3 - Křivka regresní analýzy popisující vztah mezi predikovaným a observovaným rizikem 6-měsíční mortality v populaci našich pacientů



Následná analýza popisuje skutečné vypočtené riziko daných proměnných zařazených do kalkulátoru v naší populaci pacientů (tabulka 38).

Tabulka 38- Proměnné zařazené do kalkulátoru rizika 6-měsíční mortality a jejich vypočtené riziko

	<b>OR</b>	<b>P</b>
<b>Věkové skupiny</b>		0,562
≤45 vs. 45-60 let	3,294	0,175
≤45 vs. 61-70 let	2,800	0,238
≤45 vs. >70 let	3,374	0,194
<b>Hemodialýza před či během IE</b>	4,451	0,015
<b>Nosokomiální IE</b>	2,830	0,063
<b>Mechanická náhrada</b>	2,090	0,177
<b>Symptomy nad 1 měsíc</b>	0,205	0,076
<i>S. aureus</i>	0,846	0,773
<b>Streptokoky</b>	2,485	0,213
<b>IE aortální chlopně</b>	3,029	0,182
<b>IE mitrální chlopně</b>	2,278	0,274
<b>Srdeční selhání</b>	6,863	0,001
<b>CMP</b>	6,814	0,001
<b>Perivalvulární komplikace</b>	1,133	0,812
<b>Nekontrolovaná infekce</b>	4,009	0,033
<b>KCH operace</b>	0,110	0,0001

## Diskuze

Zatímco otázce krátkodobého horizontu přežití pacientů s IE je celosvětově věnováno dostatek prostoru<sup>3,6,29</sup>, problematika dlouhodobé prognózy je poněkud opomíjena<sup>4,15</sup>. Na českém území se jedná o vůbec první analýzu dlouhodobého přežívání pacientů s IE. Naše práce přináší informace o faktorech ovlivňujících nejen 6-měsíční úmrtnost, ale i celkové dlouhodobé přežívání pacientů, kteří na našem území prodělají IE.

Jedna z prací zabývající se přežíváním pacientů po IE referovala nejvyšší úmrtnost pacientů po propuštění v prvních 3 měsících<sup>136</sup>. V našem souboru byla průměrná 6-měsíční úmrtnost 25 %, což představuje oproti úmrtnosti během hospitalizace nárůst pouze o 3 %. Lze tedy spekulovat, že jsou pacienti propouštěni z nemocničních zařízení až v době klinické stability, prolongovaná

ATB léčba je správně indikována a následné klinické a echokardiografické kontroly jsou správně časovány.

Délka symptomů nad 1 měsíc jako protektivní faktor 6-měsíčního přežívání odpovídá převážně indolentnímu průběhu epizod IE způsobenými například streptokoky. Agresivita těchto organismů je po stránce embolizací či perivalvulární extenze infekce nízká, a proto se často projevují jen jako nechutenství, pocení či intermitentní febrilie. V porovnání s organismy jako jsou *S. aureus* či enterokoky, které jsou spojeny s vysokými horečkami či systémovou embolizací jako prvním projevem onemocnění<sup>2</sup>.

Nesporně nejzajímavějším zjištěním této subanalýzy je role KCH operace u pacientů s infekcí způsobenou *S. aureus*. Naše výsledky naznačují, že pokud byli pacienti s touto infekcí operováni, měli stran 6-měsíčního přežívání výbornou životní perspektivu. Statisticky měli oproti pacientům se stejnou infekcí, kteří nebyli k operaci odesláni, 14,8x nižší riziko úmrtí. Operovaní pacienti se *S. aureus* měli dokonce 4,25x menší riziko 6-měsíčního úmrtí než operovaní pacienti bez *S. aureus*. Extrémně důležitá role KCH operace u IE způsobených *S. aureus* byla prokázána i v jiných studiích<sup>137</sup> obzvláště u protetických endokarditid<sup>138</sup>. *S. aureus* je patogen spojovaný s vysokou incidencí septického šoku, srdečního selhání a embolizačních epizod. Ve vysoké četnosti je právě jedna z těchto komplikací zcela prvním projevem. Obzvláště v případě likvidujících CMP je operace kontraindikována absolutně, či v případě septického šoku při nestabilitě pacienta kontraindikována relativně, a nelze jinak než operaci odsunout a pokračovat v medikamentózní terapii. Naše výsledky však vybízejí k tomu, abychom u každého pacienta s infekcí *S. aureus* byli ještě více pečliví stran správného načasování operačního výkonu. Závěrem lze říci, že individuální stratifikace rizika konzervativní a chirurgické léčby je zcela kruciólní u každého pacienta s IE, obzvláště pak u pacientů s infekcí *S. aureus*.

Předchozí studie se zabývaly převážně klinickými charakteristikami spojenými s nemocniční úmrtností IE<sup>139,140</sup>. Dlouhodobé přežívání je spojeno převážně s přidruženými komorbiditami. V jedné z retrospektivních studií, která analyzovala prediktory 6-měsíční úmrtnosti, byla zjištěna spojitost komorbidit, srdečního selhání, druhu mikroorganismu, levostranné IE a medikamentózní terapie IE se sníženým přežíváním<sup>141</sup>. Práce Parka a kolektivu<sup>48</sup>, která byla podkladem rizikového kalkulátoru, se kterým jsme naše data porovnávali, rozšířila dosud známé rizikové faktory o další proměnné, jako je věk pacienta, hemodialýza či některé

komplikace IE. Rozdělila prognostické faktory do 4 skupin – anamnézu pacienta, charakteristiky IE, komplikace onemocnění a druh zvolené terapie. Všechny proměnné z kalkulátoru byly prokázány jako rizikové, zcela nezávislé na tom, zdali byli pacienti indikováni ke KCH operaci či ne. Jistě zajímavé je to, že toto splňovaly i samotné komplikace onemocnění. To napovídá o tom, že mají přetrvávající negativní efekt i přes úspěšně provedenou KCH operaci.

Pozorované rozdíly v predikovaném a observovaném riziku v našem souboru lze vysvětlit absencí prediktivní hodnoty některých parametrů použitých ke kalkulaci rizika, jako je věk a postižení mitrální či aortální chlopně. Nejpravděpodobnější příčinnou nadhodnocujícího efektu rizikového skóre 6-měsíční mortality u pacientů s rizikovým skóre 10-29 % byla role věku pacienta jakožto rizikového faktoru – 1) 46-60 let (2 body; nadhodnocení rizika o 13,6 %), 2) 61-70 let (3 body; nadhodnocení rizika o 17,4 %) a 3) >70 let (4 body; nadhodnocení rizika o 21,5 %). Vzájemné srovnání věkových skupin v našem souboru mezi sebou (tabulka 38) neprokázalo významné rozdíly v riziku 6-měsíční úmrtnosti. Naše výsledky jsou ve shodě s prací Thunyhya a kolektivu<sup>142</sup>, kde také nebyla prokázána souvislost s věkem a střednědobou úmrtností. Median věku byl v naší skupině 64 let, je možné, že naši starší pacienti neměli tolik komorbidit, které by se následně projevíly ve formě zvýšené přirozené úmrtnosti.

Další zajímavostí, která vyplynula z našich výpočtů, byla nevýznamná rizikovost *S. aureus* ( $p=0,773$ ) na 6-měsíční úmrtnost (tabulka 38). Odpověď na tuto skutečnost lze nalézt v předchozí části práce, kde jsme prokázali, že pokud byli pacienti s infekcí *S. aureus* operováni, měli výbornou prognózu 6-měsíčního přežívání. A to dokonce lepší než operovaní pacienti, u kterých byla epizoda IE způsobena jiným agens než *S. aureus* (graf 2). Při infekci *S. aureus* byli pacienti indikováni ke KCH operaci ve 46 % případů (tabulka 12) a jelikož v rizikovém skóre odpovídá infekce *S. aureus* +1 rizikovému bodu, resp. KCH operace -2 bodům, při každé indikaci k operaci bylo tedy jeho riziko anulováno.

### **3.5.2.9 Klinické prediktory dlouhodobého přežívání**

#### **Výsledky**

Medián dlouhodobého sledování byl v naší skupině pacientů 2,72 let (minimum 2 dny, maximum 16,2 let).

Faktory asociované s dlouhodobým přežíváním v Kaplan-Meierově univariantní analýze ukazuje tabulka 39.

Tabulka 39 - Prediktory dlouhodobého přežívání v univariantní Kaplan-Meierově analýze

	<b>1 rok</b>	<b>2 roky</b>	<b>3 roky</b>	<b>Log Rank p</b>
<b>Věk nad 65 let</b>	66,6 ± 4,8 %	53,7 ± 5,2 %	48,5 ± 5,3 %	<0,0001
<b>Věk do 65 let</b>	77,3 ± 4 %	72,4 ± 4,3 %	70,4 ± 4,4 %	
<b>CMP ANO</b>	50 ± 7,4 %	45,4 ± 7,4 %	43 ± 7,4 %	0,0004
<b>CMP NE</b>	78,7 ± 3,2 %	69,1 ± 3,7 %	65,4 ± 3,9 %	
<b>IE více chlopní ANO</b>	50 ± 10,7 %	45,5 ± 10,6 %	45,5 ± 10,6 %	0,05
<b>IE více chlopní NE</b>	75 ± 3,2 %	66 ± 3,6 %	62,2 ± 3,7 %	
<b>Konzervativní postup ANO</b>	61,4 ± 4,8 %	51,7 ± 5 %	47,4 ± 5,1 %	<0,0001
<b>Konzervativní postup NE</b>	82,8 ± 3,7 %	75,5 ± 4,3 %	73,1 ± 4,5 %	
<b>Diabetes mellitus ANO</b>	61,1 ± 6,5 %	43,4 ± 6,8 %	36,9 ± 6,7 %	0,0003
<b>Diabetes mellitus NE</b>	76,5 ± 3,5 %	71,5 ± 3,7 %	69,1 ± 3,8 %	
<b>Septický šok ANO</b>	42,9 ± 8,4 %	36,5 ± 8,3 %	36,5 ± 8,3 %	<0,0001
<b>Septický šok NE</b>	78,3 ± 3,2 %	69,5 ± 3,6 %	65,4 ± 3,7 %	
<b>Embolie ANO</b>	60 ± 5,7 %	51,3 ± 5,9 %	49,8 ± 5,9 %	0,007
<b>Embolie NE</b>	79,3 ± 3,5 %	71 ± 4 %	66,5 ± 4,3 %	
<b>HD před či během IE ANO</b>	50 ± 8,8 %	46,7 ± 8,9 %	46,7 ± 8,9 %	0,025
<b>HD před či během IE NE</b>	76,4 ± 3,2 %	67 ± 3,6 %	62,9 ± 3,8 %	

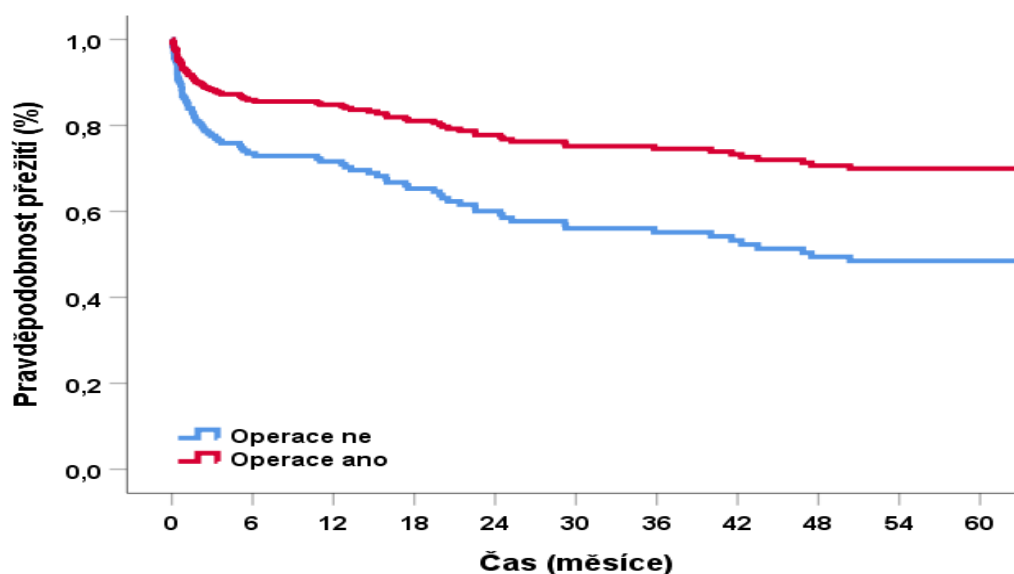
Nezávislými prediktory spojenými s dlouhodobým přežíváním byly v našem souboru následující proměnné: 1) vyšší věk při diagnóze IE, 2) CMP během epizody IE, 3) IE postihující více než jednu chlopeň, 4) konzervativní postup léčby IE, 5) diabetes mellitus a 6) septický šok během epizody IE (tabulka 40).

Tabulka 40. - Prediktory dlouhodobého přežívání zjištěné multivariantní Coxovou analýzou

	<b>HR</b>	<b>p</b>
<b>Věk při diagnóze</b>	1,046	0,0001
<b>CMP</b>	2,031	0,003
<b>IE více chlopní</b>	2,271	0,004
<b>Konzervativní postup léčby IE</b>	2,028	0,001
<b>Diabetes mellitus</b>	1,789	0,006
<b>Septický šok</b>	3,931	0,0001

Graf 4 znázorňuje pravděpodobnost přežití při indikaci KCH operace či konzervativního postupu.

Graf 4 - Vliv KCH operace na dlouhodobé přežívání pacientů s IE v multivariantní Coxově analýze



## Diskuze

Role srdečního selhání, septického šoku a CMP jakožto prediktorů úmrtnosti je všeobecně známá. Tyto proměnné byly prokázány jako nezávislé prediktory nemocniční mortality a také 6-měsíční úmrtnosti i u našich pacientů a jsou diskutované v přechozí části práce. Jejich prediktivní role je zachována i při vysoké 51 % četnosti indikace ke KCH operaci během IE u našich pacientů.

Desetileté přežití po epizodě IE se uvádí od kolem 50 %<sup>122</sup>. Srdeční příčiny jsou zodpovědné za přibližně třetinu úmrtí, nejčastěji jsou spojeny se srdečním selháním či náhlou srdeční smrtí. Úmrtnost je nejvyšší v prvních několika měsících po propuštění<sup>15</sup>.

Výsledky studií zabývajících se rizikovými faktory spojenými s dlouhodobým přežíváním nemocných s IE jsou poměrně heterogenní. Mezi faktory spojenými s lepší prognózou byly zmíněny například mladší věk pacienta, absence srdečního selhání, časná indikace k operaci, infekce způsobená streptokoky, absence mechanické srdeční protézy, poruchy AV vedení či embolizace do CNS<sup>122,143</sup>. Největší diskuze je v současnosti věnována otázce, zdali je časná indikace ke KCH výkonu spojena s nižší mortalitou. Historické dogma bylo vyhnout se KCH operaci v časně fázi onemocnění z důvodu infekce a zánětu srdečních tkání, což je spojeno s obtížnou operací, vysokým rizikem chlopenní dysfunkce a zvýšenou mortalitou. Toto přesvědčení již v posledních dvou desetiletích není tak silné, a to hlavně z důvodu lepších operačních technik. V systematickém review 15 studií se četnost chirurgické operace zvyšovala každé desetiletí od roku 1969 do roku 2000 o 10 %<sup>144</sup>. Operace samotná vede k eliminaci zdroje infekce, snižuje riziko embolizace a vede v klinickém kontextu ke snížení celkové mortality. Indikace k operaci jsou jasně popsány v guidelines, nicméně jejich aplikace není v každém případě IE jistě možná. Přibližně čtvrtina pacientů, kteří splňují operační kritéria, tak operování nejsou<sup>145</sup>.

IE více chlopni má všeobecně špatnou prognózu<sup>146</sup> a byla také jedním z prediktorů dlouhodobého přežívání v našem souboru. Hemodynamická deteriorace a rozsáhlejší tkáňová destrukce při IE postihující více chlopni je hlavní příčinou horšího stonání těchto pacientů, současně může být eventuelní KCH operace mnohem náročnější. Studie, které se zabývaly výsledky operací jedné či více nativních chlopni pro IE se však v mortalitě statisticky nelišily<sup>147,148</sup>, obzvláště pokud byl chirurgický výkon indikovaný před formací abscesu<sup>149</sup>. Situace je však jiná u pacientů s vícečetným postižením protetikých chlopni, v tomto případě dochází k mnohem častějšímu paravalvulárnímu šíření a destrukci tkání, a proto i samotné epizody IE jsou mnohem komplikovanější a chirurgické operace náročnější<sup>150</sup>. Mnohdy je nutný velmi výrazný debridement okolních, infekcí postižených tkání a výsledky operací nejsou optimální. Naše kohorta sestávala z 34 % z protetikých endokarditid, to také nejspíše bylo, z výše uvedených důvodů, příčinou jejich horšího přežívání.

Diabetes mellitus je onemocněním, jehož incidence je celosvětově na vzestupné tendenci, a je faktorem spojeným se špatnou prognózou u bakteriálních infekcí<sup>151</sup>. Evidence na jeho vliv při IE je sporná. Negativní efekt hyperglykémie na imunitní systém je však zcela jasný. Dochází k ovlivnění funkcí polymorfonuklárů, adheze leukocytů, chemotaxe a fagocytózy. Dále nesmíme opomenout dlouhodobý vliv diabetu na makro a mikrovaskulární komplikace a v neposlední řadě mohou být charakteristiky epizod IE odlišné od normální populace (etiologické agens, chlopenní afekce, odpověď na terapii). V naší studii bylo celkově 28 % diabetiků, což je oproti ostatním studiím velmi vysoký počet<sup>119,152</sup>. U diabetiků se často popisuje zvýšená incidence *S. aureus* – 1) časté nositelství *S. aureus* v nose, 2) vyšší relativní riziko kožních bakteriálních infekcí, 3) častější kontakt s nemocničním zařízením. V ostatních studiích byla popisována vysoká mortalita u diabetiků s IE (28-36 %)<sup>153</sup>. Úmrtnost diabetiků v našem souboru byla 30 % a toto onemocnění představovalo nezávislý rizikový faktor dlouhodobého přežívání.

Extrémní důležitost časně stratifikace rizika pacientů s IE stran správného načasování KCH operace je detailně diskutována v sekci Prediktory nemocniční úmrtnosti. Stěžejní postavení KCH výkonu na přežívání pacientů lze aplikovat i na naše výsledky dlouhodobého přežívání, jelikož konzervativní postup v léčbě IE představoval více než dvojnásobné riziko kratšího přežívání našich pacientů (HR 2,028, p=0,001). Jak již bylo zmíněno v předchozí části textu, je všeobecně akceptováno, že někteří pacienti jsou pro svou rizikovost či vysoký věk ke KCH operaci kontraindikováni. Na toto je nutné při evaluaci našich výsledků brát ohled.

Závěrem lze říci, že v budoucnu bude potřeba věnovat největší úsilí provádění prospektivně vedených studií a rozsáhlých nadnárodních registrů. Pouze data z těchto zdrojů nám umožní na jedné straně lépe pochopit rysy tohoto stále se charakterem měnícího onemocnění, a na straně druhé dobře volit léčebné možnosti a správně reagovat na průběh nemoci.

#### **3.5.2.10 Ambulantní kontrola přeživších pacientů z IKEM**

Do této části byli zařazeni pouze pacienti rekrutovaní na IKEM. Z celkového počtu 62 pacientů, kteří přežili do konce sledování (září/říjen 2017), se osobně na kontrolu na IKEM nedostavili pouze čtyři z nich. Jeden pacient byl ve výkonu trestu v Liberecké věznici, druhý pacient byl z Třince a nebyl schopen na kontrolu přijet, třetí pacientka z Kolína t.č. podstupovala chemoterapii pro karcinom prsu a čtvrtá mimopražská pacientka nebyla schopna přijet kvůli



pracovnímu vytížení. U všech těchto čtyř pacientů, mimo výše zmíněného vězně, se podařilo cestou spádového kardiologa po domluvě nechat provést echokardiografické vyšetření, při kterém jsme sledovali vývoj velikosti levé komory srdeční od propuštění (end diastolický rozměr – EDD), systolickou funkci LK (ejekční frakce – EF), funkční stav neoperovaných chlopní i chlopenních náhrad. Zajímalo nás, k jakým morfologickým změnám dochází v průběhu času na levé komoře srdeční a k jakým degenerativním změnám dochází na chlopenních náhradách (byl kvantifikován střední transprotézový gradient na chlopenních protézách). Anamnesticky jsme dále dokumentovali četnost reinfekcí a rehospitalizací pro SS, nutnost reoperace a také nutnost implantace kardiostimulátoru v období od propuštění pro IE až do konce sledování.

### Výsledky

Z 61 pacientů, kteří prošli výstupní kontrolou, bylo 48 po KKCH operaci. Z toho 46 podstoupilo náhradu infekcí postižené chlopně – ve 24 případech se jednalo o chlopeň mechanickou, ve 21 případech o bioprotézu a v jednom případě byla infikovaná aortální chlopeň nahrazena homograftem. Zbylí dva pacienti, kteří byli operováni, podstoupili pouze resekci pseudoaneurysmatu aorty, resp. plastiku mitrální chlopně.

Median od stanovení diagnózy IE k výstupnímu vyšetření pacientů na IKEM byl 3,1 let (0,61-7,96 let).

Četnost sledovaných komplikací shrnuje tabulka 41.

Tabulka 41 - Četnost komplikací během sledovaného období

	<b>Počet epizod do konce sledovaného období (září/říjen 2017) u 61 pacientů</b>
<b>Reinfekce</b>	5 (8 %)
<b>Rehospitalizace pro srdeční selhání</b>	7 (12 %)
<b>Reoperace</b>	4 (7 %)
<b>Implantace přístroje pro poruchu AV vedení</b>	8 (13 %)

Celkem jsme dokumentovali čtyři nekomplikované recidivy IE léčené na spádových interních/kardiologických odděleních, v jednom případě pak byla recidiva IE zachycena při ambulantní kontrole na IKEM. Zajímavostí bylo, že ve 3 případech se jednalo o pacienty, u kterých byla iniciální epizoda IE způsobena *S. aureus*.

Sedm pacientů bylo v průběhu sledovaného období hospitalizováno pro srdeční selhání. Pouze jeden pacient z těchto sedmi měl anamnézu konzervativně léčené IE, zbytek podstoupilo KCH operaci s náhradou chlopně. Příčiny SS v našem souboru byly následující: 1) 2x paraprotézová Ao regurgitace, 2) významná mitrální regurgitace při dilataci anulu a paravalvulárně při píštěli z LVOT do levé síně po kombinované operaci, 3) progresse CHSS při DKMP, 4) SS multifaktoriální etiologie (trikuspidální regurgitace+síňová tachykardie), 5) síňová tachykardie, 6) pacingem indukovaná kardiomyopatie.

Během sledování pacientů došlo do konce sledovaného období ve 4 případech k reoperaci chlopně (1x progresse regurgitace původně konzervativně léčené IE aortální chlopně, 1x reoperace pro hemolytickou anémii na mechanické chlopenní náhradě a 1x pro reinfekci na mechanické chlopenní náhradě, 1x provedeno TAVI pro významnou regurgitaci na konzervativně léčené IE aortální bioprotézy).

Osm pacientů podstoupilo implantaci implantabilního přístroje pro poruchu AV vedení (7x PM, 1x ICD pro AV blokádu a epizodu fibrilace komor), v 7 případech byl přístroj implantován bezprostředně po KCH operaci a ve stejném počtu případů se jednalo o infekci aortální chlopně.

Po echokardiografické stránce nedošlo, až na statisticky významný pokles středního gradientu na aortální mechanické protéze, k významné změně ve sledovaných proměnných (tabulka 42).

Tabulka 42 - Sledované parametry hodnocené během echokardiografického vyšetření

	<b>Před dimisí během epizody IE (median, min-max)</b>	<b>Při výstupní kontrole (median; min-max)</b>	<b>P</b>
<b>EDD LK (mm)</b>	52 (40-73)	53 (40-97)	0,498
<b>EF LK (%)</b>	55 (22,5-60)	57,5 (22,5-60)	0,126
<b>Střední gradient na aortální bioprotéze (mm Hg)</b>	13 (6-18)	13 (8-17)	0,959
<b>Střední gradient na aortální mech. náhradě (mm Hg)</b>	11,5 (6-22)	10 (5-15)	0,014
<b>Střední gradient na mitrální bioprotéze (mm Hg)</b>	6 (4-10)	6 (3-10)	0,587
<b>Střední gradient na mitrální mech. náhradě (mm Hg)</b>	5 (4-7)	5 (3-7)	0,524

### Diskuze

Četnost reinfekce u pacientů po prodělané IE se popisuje od 2 do 6 %<sup>154,155</sup>. V našem souboru byla vstupně dokumentována u 12 % pacientů, kteří měli anamnézu IE. Během sledování došlo k reinfekci u 5 pacientů (8 %), z toho ve dvou případech se jednalo o i.v. uživatele drog, kteří v abuzu pokračovali i po epizodě IE. Rizikové faktory spojované s reinfekcí<sup>16</sup> jsou zmíněné v tabulce 43.

Tabulka 43 - Rizikové faktory spojené s reinfekcí po prodělané epizodě IE

Neadekvátní léčba IE (dávka, délka trvání)
Rezistentní mikroorganismy
Empirická ATB terapie pro KNE
Perianulární šíření
Protézová IE
Perzistující metastatické zdroje infekce (abscesy)
Rezistence na konvenčně podávaná ATB
Pozitivní kultivace z nahrazené chlopně
Horečky po proběhlé KCH operaci
Chronická hemodialýza

Pacienti, kteří jednou prodělají IE, jsou doživotně spojeni se zvýšeným rizikem relapsu či rekurence IE. Proto by měla být následné profylaxi tohoto onemocnění věnována vysoká pozornost, obzvláště u i.v. uživatelů drog, pacientů s chlopenní náhradou a u dialyzovaných pacientů<sup>16,154,156</sup>. Pacienti s reinfekcí mají zvýšené riziko reoperace a úmrtí. Z těchto důvodů by měl být každý pacient důkladně edukován o příznacích recidivy a jejich přítomnost by měla vést k důkladnému dovyšetření a nasazení ATB až po odebrání hemokultur. Správná dentální hygiena a pravidelná vyšetření u stomatologa jsou samozřejmostí. Souvislost mezi reinfekcí a druhem chlopenní náhrady nebyla nikdy prokázána<sup>16</sup>. Před dimisí pro IE by mělo být u každého pacienta stratifikováno riziko reinfekce.

Rehospitalizace pro SS se v literatuře uvádí kolem 8 %<sup>157</sup>. V našem souboru jsme tuto komplikaci u přeživších pacientů dokumentovali ve 12 %. Etiologie těchto epizod je multifaktoriální, nejčastěji jsou způsobeny reziduální regurgitací při konzervativně léčené IE, při abscedujících IE s následnou náhradou chlopně a reziduální pooperační paravalvulární regurgitací, či dekompenzací pacienta s CHSS. Obzvláště v prvním roce po epizodě IE by měli být pacienti pravidelně klinicky sledováni, včetně komplexních echokardiografických kontrol.

Nutnost reoperace po prodělané IE jsme v našem souboru evidovali ve 4 případech (7 %). Nejčastěji k tomuto dochází při progresi postižení u konzervativně řešených protézových endokarditid či u komplikovaných epizod endokarditid s perianulárním šířením kolem chlopně, kdy dochází k tvorbě abscesů a fistulí, což představuje komplexní chirurgický problém<sup>158</sup>. Kompletní debridement a anatomická korekce infekcí postižených tkání je pro kardiochirurga vždy velkou výzvou. Ne zcela zahojený terén kolem recentně infikovaných chlopní je po operaci vystaven velké zátěži a často dojde brzy po výkonu k rozvoji paravalvulárních regurgitací. Ty mohou být v některých případech korigovány katetrizační implantací okluderů<sup>159</sup>, v horším případě je nutná chirurgická sutura leaku či komplexní rekonstrukční operace. Dalšími příčinami reoperace je reinfekce chlopně a zcela ojediněle pak hemolytická anémie u pacienta po náhradě chlopně mechanickou protézou<sup>160</sup>. V těchto případech jsou mechanické protézy nahrazeny bioprotézami.

Porucha AV vedení je méně častou komplikací infekční endokarditidy, nejčastěji vzniká v důsledku paravalvulárního šíření u infekcí aortálních chlopní<sup>161</sup>. Její vznik je však také často dáván do souvislosti s prodělanou kardiochirurgickou operací. Obzvláště náhrada aortální chlopně s sebou nese vysoké riziko poškození převodního systému. Lokální otok může

přechodně ovlivnit AV převod. V případě trvalého poškození, například naložení hlubokých stehů během operace může způsobit nevratné poškození a implantace trvalého kardiostimulátoru je nezbytností<sup>162</sup>. V našem souboru jsme tuto komplikaci pozorovali ve 13 % případů. V sedmi z osmi celkových případů byla nově vzniklá porucha AV vedení právě ve spojitosti s náhradou aortální chlopně.

U mechanických chlopní je očekávána jejich dlouhodobá životnost. Měření transprotézových gradientů (TPG) je neoddelitelnou součástí každé echokardiografické kontroly. Etiologie možné změny TPG je multifaktoriální, může se na ní podílet tvorba pannu či formace trombu. Pannus vzniká na podkladě bio-reakce na protézu a jeho struktura je tvořena převážně z myofibroblastů a kolagenu<sup>163</sup>. Na druhou stranu může TPG dát za vznik zvýšenému smykovému tření perianulárních tkání, což může vést k jeho rozvoji<sup>164</sup>. Tvorba pannu je však přímo úměrná času od operace, dle Kuniyoshiho byl interval od operace k tvorbě pannu  $9.6 \pm 2.0$  let<sup>165</sup>. Ačkoliv došlo v posledních desetiletích k výraznému poklesu komplikací spojených s chlopními protézami, chlopní trombóza a systémová trombembolie patří stále mezi nejobávanější situace. Bioprotézy jsou oproti mechanickým protézám limitovány svou životností na podkladě jejich postupné degenerace<sup>166</sup>. Desetiletá dysfunkce je u bioprotéz popisována ve 20-30 % případů, u pacientů s rizikovými faktory aterosklerózy či chronickým renálním sehlháním může být degenerace časnější<sup>167</sup>.

Během našeho sledování jsme nedokumentovali ani jednu epizodu trombózy mechanické chlopní náhrady. Nepozorovali jsme změnu hodnot středních gradientů na mechanických chlopních v mitrální pozici. U mechanických náhrad v aortální pozici jsme pozorovali pokles v hodnotách středních gradientů ( $p=0,014$ ). Tento fenomén může být vysvětlován efektem pressure recovery, patient-prosthesis mismatch či zvýšeným průtokem po KCH operaci. Právě funkční změny bezprostředně po operaci, jako například zvýšená rychlost průtoku krve po vložení aortální náhrady, může v tomto ohledu hrát hlavní roli<sup>168</sup>. Bolest, anxiety a anémie zcela jistě představují příčiny vyššího transvalvulárního průtoku v pooperační periodě a tím i, dle Gorlinovi rovnice, k vyššímu TPG<sup>169</sup>. U bioprotéz jsme na konci sledování nepozorovali známky degenerace chlopní, střední gradienty při výstupní kontrole odpovídaly těm, které byly echokardiograficky naměřeny před propuštěním po operaci pro IE.

Ostatní patologické nálezy, které jsme zaznamenali při kontrolním echokardiografickém vyšetření, byly tyto: 1) rozvoj středně významné aortální regurgitace na aortálním homograftu, 2) stacionární střední paravalvulární regurgitace na mechanické aortální náhradě, 3) stacionární

střední až významná aortální regurgitace na nativní aortální chopni po konzervativně řešené IE, 4) střední paravalvulární regurgitace na aortální mechanické protéze - konzervativně léčená IE (ke kontrole přijel pacient v kardiální dekompenzaci), 5) PSA v okolí aortální mechanické protézy, která je přítomna od KCH operace, 6) Stacionární střední paraprotézová regurgitace na aortální mechanické náhradě, 7) Střední paraprotézová regurgitace na aortální mechanické náhradě, kdy operace nebyla indikována pro subdurální hematom.

## 4 ZÁVĚR

I přes neustálé pokroky v konzervativní i chirurgické terapii infekční endokarditidy (IE) bývá tento syndrom doprovázen značnými komplikacemi a zůstává život ohrožující infekcí. Dle dostupných statistik Světové zdravotnické organizace má Česká republika celkově sedmou nejvyšší mortalitu ze všech hodnocených zemí světa spojenou s tímto onemocněním<sup>170</sup>. Navzdory této alarmující skutečnosti je v naší zemi zájem o tuto problematiku stále extrémně nízký. V historii českého lékařského písemnictví je kromě manuskriptů, které jsou podkladem této disertační práce<sup>37,171</sup>, pouze jedna studie komplexněji se zabývající tématem infekční endokarditidy publikovaná v impaktovaném časopise<sup>172</sup>. Na základě institucionálních i multinárodních studií je známo, že klinické projevy infekční endokarditidy jsou různé v závislosti na geografické poloze, což důležitost extenzivního zkoumání tohoto onemocnění na našem území ještě více potencuje. Bez ohledu na jakýkoli výklad znění doporučení k léčbě IE je tedy nutno vycházet v našich geografických podmínkách z námi zjištěných dat.

Proto byla provedena studie místních případů IE ve dvou vedoucích zdravotnických centrech České republiky. Hlavním cílem byla analýza charakteristických rysů tohoto onemocnění na našem území a současně snaha o určení prediktorů, které jsou spojeny s rozvojem komplikací a horším přežíváním pacientů s IE.

Dle našich výsledků je nemocniční úmrtnost IE stále extrémně vysoká (22 %). Tato práce poskytuje několik unikátních zjištění, které lze aplikovat do naší klinické praxe. Správná a časná predikce komplikací IE je totiž jedinou šancí, jak snížit stále vysokou mortalitu tohoto onemocnění. V této práci přikládáme multivariantní analýzy hodnotící prediktory všech hlavních komplikací IE – paravalvulárního šíření, AV blokády, prolapsu/perforace chlopně, srdečního selhání, septického šoku, embolizace, a nemocniční úmrtnosti. Poprvé na našem území také přinášíme informace o 6-měsíční úmrtnosti i o dlouhodobém přežívání našich pacientů s IE.

Nalezli jsme několik velmi zajímavých zjištění stran predikce daných komplikací IE: 1) infekce aortální chlopní náhrady byla významně spojena s následným paravalvulárním šířením. 2) Kouření a jeho inhibiční vliv na imunitní systém byl spojen s častějším rozvojem septického šoku. 3) Renální selhání s nutností hemodialýzy bylo pozorováno jako prediktor rozvoje AV blokády a nemocniční úmrtnosti. 4) Velikost vegetace není spojena jen s rizikem embolizace,

ale i s lokálním destruktivním působením ve formě vzniku nového prolapsu/perforace chlopně a 5) Vyšší věk nepředstavoval rizikový faktor, který by byl spojený se zvýšenou 6-měsíční úmrtností, a tím ovlivnil výsledky validace velkého multi-národního prospektivního registru 6-měsíční úmrtnosti.

Embolizace je jednou z nejobávanějších komplikací IE, obzvláště pak CMP může mít výrazné likvidující následky. Zjistili jsme, že nejrizikovější stran možné embolizace je vegetace  $\geq 13$  mm na mitrální chlopně a IE způsobená *S. aureus*. Tím jsme také potvrdili výsledky Italského rizikového skóre, ve kterém představuje délka vegetace  $\geq 13$  mm a infekce *S. aureus* rizikové faktory embolizace. Byl pozorován stoupající lineární trend embolizací v závislosti na skóre embolizace. Současná Doporučení pro diagnostiku a léčbu IE (ESC) zmiňují pouze délku vegetace (+ její eventuelní hemodynamický dopad) a historii embolizace jako hlavní rizikové faktory embolizačních epizod, a tedy indikaci k preventivní KCH operaci. Role *S. aureus* a přítomnost vegetace na mitrální chlopně jsou proměnné, které by měly být považovány za silné prediktory embolizace.

*S. aureus* představuje zcela nepochybně nejnebezpečnějšího původce epizod IE. Nebyla prokázána jeho významná souvislost jen se systémovými embolizacemi, ale také s rozvojem septického šoku. Ze všech infekčních agens byl také spojen s nejvyšší nemocniční úmrtností. Jedním z nejzajímavějších zjištění byla role KCH operace u pacientů s infekcí způsobenou právě tímto patogenem. Naše výsledky naznačují, že pokud byli pacienti s touto infekcí operováni, měli výbornou perspektivu stran 6-měsíčního přežívání. Měli dokonce 4,25x menší riziko 6-měsíčního úmrtí než operovaní pacienti bez *S. aureus*.

Důležitost KCH operace ve spojitosti s přežíváním pacientů byla prokázána ve všech segmentech naší práce – nemocniční úmrtnosti, 6-měsíční úmrtnosti a dlouhodobém přežívání. Naše výsledky proto naznačují, že individuální důkladná stratifikace rizika konzervativní a chirurgické léčby je zcela zásadní u každého pacienta s IE.

Propuštěním pacienta po přeléčené IE však ještě není zcela vyhráno, i po dimisi je totiž pacient vystaven riziku dalších komplikací. Reinfekce, rehospitalizace pro SS či reoperace jsou časté a všechny tyto komplikace jsme během výstupní kontroly evidovali. Během kontrolního echokardiografického vyšetření byly navíc některé tyto komplikace zachyceny poprvé, jako



například reinfekce, či srdeční selhání při paravalvulární regurgitaci. O tyto pacienty bylo následně adekvátně postaráno.

Infekční endokarditida stále představuje velmi nebezpečné a často zákeřné onemocnění. Proto si každý případ IE zaslouží naši bedlivou pozornost. Čím více se budeme studiu tohoto onemocnění věnovat, tím vyšší šanci, jak snížit jeho stále extrémně vysokou mortalitu budeme v budoucnu mít.

## 5 POUŽITÁ LITERATURA

1. HORSTKOTTE, D., FOLLATH, F., GUTSCHIK, E., et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2004, **25**(3), 267-276. ISSN 0195-668X.
2. BENEŠ, J., GREGOR, P., MOKRÁČEK, A. Infekční endokarditida: doporučené postupy diagnostiky, léčby, dispenzarizace a profylaxe. *Cor et Vasa*. 2007, **49**(11 suppl), 106-120. ISSN 0010-8650.
3. HRICAK, V., LISKA, B., KOVACKOVA, J., et al. Trends in risk factors and etiology of 606 cases of infective endocarditis over 23 years (1984-2006) in Slovakia. *Journal of Chemotherapy*. 2007, **19**(2), 198-202. ISSN 1120-009X.
4. KRECKI, R., DROZDZ, J., IBATA, G., et al. Clinical profile, prognosis and treatment of patients with infective endocarditis - a 14-year follow-up study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2007, **117**(11-12), 512-520. ISSN 0032-3772.
5. HOEN, B., ALLA, F., SELTON-SUTY, C., et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002, **288**(1), 75-81. ISSN 0098-7484.
6. KAMALEDEEN, A., YOUNG, C., ATTIA, R.Q. What are the differences in outcomes between right-sided active infective endocarditis with and without left-sided infection? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2012, **14**(2), 205-208. ISSN 1569-9293.
7. RIEDEL, M., BENEŠ, J. Choroby endokardu a perikardu. In: M. ASCHERMANN, et al. *Kardiologie*. Praha: Galén, c2004, s. 853-897. ISBN 80-7262-290-0.
8. BENEŠ, J., GREGOR, P. *Infekční endokarditida*. Praha: Triton, 2002. ISBN 80-7254-254-0.
9. SWANTON, R.H., BANERJEE, S. *Swanton's cardiology: a concise guide to clinical practice*. 6th ed. Malden: Blackwell, 2008. ISBN 978-1-405-17819-8.
10. HRICÁK, V. *Infekčná endokarditida*. Bratislava: Slovak Academic Press, 2001. ISBN 80-88908-93-0.
11. BADDOUR, L.M., WILSON, W.R., BAYER, A.S., et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. *Circulation [online]*. 2005, **111**(23), e394-e433. [cit. 2018-01-12]. ISSN 1524-4539. Dostupné z: <http://circ.ahajournals.org/content/111/23/e394>

12. MURPHY, J.G., LLOYD, M.A., eds. *Mayo Clinic cardiology: concise textbook*. 3rd ed. Rochester: Mayo Clinic Scientific Press, 2007. ISBN 0-8493-9057-5.
13. ROSENDORFF, C. ed. *Essential cardiology: principles and practice*. 2nd ed. Totowa: Humana Press, 2005. eISBN 1-59259-918-4.
14. GAGLIARDI, J.P., NETTLES, R.E., MCCARTY, D.E., et al. Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria and the Duke Endocarditis Database. *Clinical Infectious Diseases*. 1998, **26**(5), 1165–1168. ISSN 1058-4838.
15. TORNOS, M.P., PERMANYER-MIRALDA, G., OLONA, M., et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts: a 15-year follow-up study. *Annals of Internal Medicine*. 1992, **117**(7), 567–572. ISSN 0003-4819.
16. HABIB, G., LANCELLOTTI, P., ANTUNES, M.J., et al. 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). *European Heart Journal*. 2015, **36**(44), 3075-3128. ISSN 0195-668X.
17. BIRMINGHAM, G.D., RAHKO, P.S., BALLANTYNE, F. Improved detection of infective endocarditis with transesophageal echocardiography. *American Heart Journal*. 1992, **123**(3), 774-781. ISSN 0002-8703.
18. BENEŠ, J. Mikrobiologická diagnostika infekční endokarditidy. *Postgraduální medicína*. 2010, **12**(příl. 1), 8-15. ISSN 1212-4184.
19. DURACK, D.T., LUKES, A.S., BRIGHT, D.K. New criteria for the diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *American Journal of Medicine*. 1994, **96**(3), 200-209. ISSN 0002-9343.
20. HANDLOVÁ, P. *Infekční endokarditida*. Pardubice, 2010. Diplomová práce. Universita Pardubice, Fakulta zdravotnických studií.
21. BROUQUI, P., RAOULT, D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*. 2001, **14**(1), 177-207. ISSN 0893-8512.
22. FOWLER, V.G. Jr., SCHELD, W.M., BAYER, A.S. Endocarditis and intravascular infections. In: G.L. MANDELL, J.E. BENNETT, R. DOLIN, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005, s. 975–1022.

23. GHANAMANI, A., HARIHARAN, P., PAUL-SATYASEELA, M. *Staphylococcus aureus*: overview of bacteriology, clinical diseases, epidemiology, antibiotic resistance and therapeutic approach. In: ENANY, S., ed. *Frontiers in Staphylococcus aureus*. London: IntechOpen, March 8th 2017 [cit. 2018-05-22]. ISBN 978-953-51-2982-0. Dostupné z: <https://www.intechopen.com/books/frontiers-in-i-staphylococcus-aureus-i-staphylococcus-aureus-overview-of-bacteriology-clinical-diseases-epidemiology-antibiotic-resistance> Dostupné také z: doi:10.5772/67338.
24. BASSETTI, S., BATTEGAY, M. Staphylococcus aureus infections in injection drug users: risk factors and prevention strategies. *Infection*. 2004, **32**(3), 163–169. ISSN 0300-8126.
25. DIEKEMA, D.J., BEACH, M.L., PFALLER, M.A., et al. Antimicrobial resistance in viridans group streptococci among patients with and without the diagnosis of cancer in the USA, Canada, and Latin America. *Clinical Microbiology and Infection*. 2001, **7**(3), 152–157. ISSN 1198-743X.
26. CHAMBERS, H.F. The changing epidemiology of Staphylococcus aureus? *Emerging Infectious Diseases*. 2001, **7**(2), 178–182. ISSN 1080-6040.
27. NAIMI, T.S., LEDELL, K.H., BOXRUD, D.J., et al. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Minnesota, 1996–1998. *Clinical Infectious Diseases*. 2001, **33**(7), 990–996. ISSN 1058-4838.
28. SPERBER, S.J., LEVINE, J.F., GROSS, P.A. Persistent MRSA bacteremia in a patient with low linezolid levels. *Clinical Infectious Diseases*. 2003, **36**(5), 675–676. ISSN 1058-4838.
29. KIM, E.L., CHING, D.L., PIEN, F.D. Bacterial endocarditis at a small community hospital. *American Journal of the Medical Sciences*. 1990, **299**(2), 87–93. ISSN 0002-9629.
30. SAN ROMAN, J.A., VILACOSTA, I., ZAMORANO, J.L., et al. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993, **21**(5), 1226–1230. ISSN 0735-1097.
31. SALGADO, C.D., FARR, B.M., CALFEE, D.P. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clinical Infectious Diseases*. 2003, **36**(2), 131–139. ISSN 1058-4838.
32. MESTRES, C.A., CHUQUIURE, J.E., CLARAMONTE, X., et al. Long-term results after cardiac surgery in patients infected with the human immunodeficiency virus type-

- 1 (HIV-1). *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2003, **23**(6), 1007–1016. ISSN 1010-7940.
33. KAYE, D. Infecting microorganisms. In: D. KAYE, ed. *Infective endocarditis*. Baltimore: University Park Press, 1976, s. 43–54.
34. CARTÓN, J.A., MARADONA, J.A., ASENSI ALVAREZ, V. Endocarditis sobre válvula natural producidas por *Staphylococcus aureus* y estreptococos: estudio comparativo. *Revista Clínica Española*. 1995, **195**(11), 744-751. ISSN 0014-2565.
35. PELLETIER, L.L. Jr., PETERSDORF, R.G. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. *Medicine (Baltimore)*. 1977, **56**(4), 287–313. ISSN 0025-7974.
36. CABELL, C.H., JOLLIS, J.G., PETERSON, G.E., et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Archives of Internal Medicine*. 2002, **162**(1), 90–94. ISSN 0003-9926.
37. PAZDERNIK, M., KAUTZNER, J., SOCHMAN, J., et al. Clinical manifestations of infective endocarditis in relation to infectious agents: an 8-year retrospective study. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky Olomouc Czech Republic*. 2016, **160**(2), 298-304. ISSN 1213-8118.
38. HERZSTEIN, J., RYAN, J.L., MANGI, R.J., et al. Optimal therapy for enterococcal endocarditis. *American Journal of Medicine*. 1984, **76**(2), 186-191. ISSN 0002-9343.
39. MEGRAN, D.W. Enterococcal Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*. 1992, **15**(1), 63-71. ISSN 1058-4838.
40. MCDONALD, J.R., OLAISON, L., ANDERSON, D.J., et al. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *American Journal of Medicine*. 2005, **118**(7), 759-766. ISSN 0002-9343.
41. CANNADY, P.B. Jr., SANFORD, J.P. Negative blood cultures in infective endocarditis: a review. *Southern Medical Journal*. 1976, **69**(11), 1420-1424. ISSN 0038-4348.
42. FERRERA, C., VILACOSTA, I., FERNÁNDEZ, C., et al. Reassessment of blood culture-negative endocarditis: its profile is similar to that of blood culture-positive endocarditis. *Revista Española de Cardiología (Engl. Ed)*. 2012, **65**(10), 891-900. ISSN 1885-5857.
43. ALSIP, S.G., BLACKSTONE, E.H., KIRKLIN, J.W., et al. Indications for cardiac surgery in patients with active infective endocarditis. *American Journal of Medicine*. 1985, **78**(suppl 6B), 138–148. ISSN 0002-9343.

44. KARCHMER, A.W., STINSON, E.B. The role of surgery in infective endocarditis. In: J.S. REMINGTON, M.N. SCHWARTZ, eds. *Current clinical topics in infectious diseases*. New York, NY: McGraw-Hill, 1980, s.124–157. ISBN 978-0-07051850-6.
45. DAJANI, A.S., TAUBERT, K.A., WILSON, W., et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *JAMA*. 1997, **277**(22), 1794–1801. ISSN 0098-7484.
46. HABIB, G., HOEN, B., TORNOS, P., et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *European Heart Journal*. 2009, **30**(19), 2369–2413. ISSN 0195-668X.
47. RIZZI, M., RAVASIO, V., CAROBBIO, A., et al. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC Infectious Diseases [online]*. 2014, **14**, 230. [cit. 2018-01-11]. ISSN 1471-2334. Dostupné z: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-230>
48. PARK, L.P., CHU, V.H., PETERSON, G., et al. Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis. *Journal of the American Heart Association [online]*. 2016, **5**(4), e003016. [cit. 2018-01-11]. ISSN 2047-9980. Dostupné z: <http://jaha.ahajournals.org/content/5/4/e003016.long>
49. OLMOS, C., VILACOSTA, I., HABIB, G., et al. Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis. *Heart*. 2017, **103**(18), 1435-1442. ISSN 1365-6037.
50. OMARI, B., SHAPIRO, S., GINZTON, L., et al. Predictive risk factors for periannular extension of native valve endocarditis: clinical and echocardiographic analyses. *Chest*. 1989, **96**(6), 1273-1279. ISSN 0012-3692.
51. MIDDLEMOST, S., WISENBAUGH, T., MEYEROWITZ, C., et al. A case for early surgery in native left-sided endocarditis complicated by heart failure: results in 203 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991, **18**(3), 663-667. ISSN 0735-1097.

52. BLUMBERG, E.A., KARALIS, D.A., CHANDRASEKARAN, K., et al. Endocarditis-associated paravalvular abscesses: do clinical parameters predict the presence of abscess? *Chest*. 1995, **107**(4), 898–903. ISSN 0012-3692.
53. BECHER, H., HANRATH, P., BLEIFELD, W., BLEESE, N. Correlation of echocardiographic and surgical findings in acute bacterial endocarditis. *European Heart Journal*. 1984, **5**(suppl. C), 67–70. ISSN 0195-668X.
54. ARNETT, E.N., ROBERTS, W.C. Prosthetic valve endocarditis: clinicopathologic analysis of 22 necropsy patients with comparison of observations in 74 necropsy patients with active infective endocarditis involving natural left-sided cardiac valves. *American Journal of Cardiology*. 1976, **38**(3), 281–292. ISSN 0002-9149.
55. FERNICOLA, D.J., ROBERTS, W.C. Frequency of ring abscess and cuspal infection in active infective endocarditis involving bioprosthetic valves. *American Journal of Cardiology*. 1993, **72**(3), 314–323. ISSN 0002-9149.
56. CARPENTER, J.L. Perivalvular extension of infection in patients with infectious endocarditis. *Reviews of Infectious Diseases*. 1991, **13**(1), 127–138. ISSN 0162-0886.
57. ANGUERA, I., MIRO, J.M., VILACOSTA, I., et al. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *European Heart Journal*. 2005, **26**(3), 288–297. ISSN 0195-668X.
58. NUCIFORA, G., BADANO, L.P., VIALE, P., et al. Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. *European Heart Journal*. 2007, **28**(19), 2307-2312. ISSN 0195-668X.
59. ARSENESCU, C., GEORGESCU, G.I., COVIC, A., et al. [Permanent cardiac pacing for chronic symptomatic atrioventricular block in uremic hemodialysed patients. A prospective study]. *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași*. 2002, **106**(1), 112-121. ISSN 0048-7848.
60. DANIEL, W.G., SCHRODER, E., NONNAST-DANIEL, B., et al. Conventional and transoesophageal echocardiography in the diagnosis of infective endocarditis. *European Heart Journal*. 1987, **8**(Suppl. J), 287–292. ISSN 0195-668X.
61. LEUNG, D.Y., CRANNEY, G.B., HOPKINS, A.P., et al. Role of transoesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscesses. *British Heart Journal*. 1994, **72**(2), 175–181. ISSN 0007-0769.
62. ROHMANN, S., SEIFERT, T., ERBEL, R., et al. Identification of abscess formation in native-valve infective endocarditis using transesophageal echocardiography:

- implications for surgical treatment. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 1991, **39**(5), 273–280. ISSN 0022-5223.
63. DANIEL, W.G., MUGGE, A., MARTIN, R.P., et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *New England Journal of Medicine*. 1991, **324**(12), 795–800. ISSN 0028-4793.
  64. KUNIS, R.L., SHERRID, M.V., MCCABE, J.B., et al. Successful medical therapy of mitral annular abscess complicating infective endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986,**7**(4), 953–955. ISSN 0735-1097.
  65. VLESSIS, A.A., HOVAGUIMIAN, H., JAGGERS, J., et al. Infective endocarditis: ten-year review of medical and surgical therapy. *Annals of Thoracic Surgery*. 1996, **61**(4), 1217–1222. ISSN 0003-4975.
  66. MULLANY, C.J., CHUA, Y.L., SCHAFF, H.V., et al. Early and late survival after surgical treatment of culture-positive active endocarditis. *Mayo Clinic Proceedings*. 1995, **70**(6), 517–525. ISSN 0025-6196.
  67. GLAZIER, J.J., VERWILGHEN, J., DONALDSON, R.M., et al. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991, **17**(5), 1177–1182. ISSN 0735-1097.
  68. ROSS, D. Allograft root replacement for prosthetic endocarditis. *Journal of Cardiac Surgery*. 1990, **5**(1), 68–72. ISSN 0886-0440.
  69. BACHOUR, K., ZMILY, H., KIZILBASH, M., et al. Valvular perforation in left-sided native valve infective endocarditis. *Clinical Cardiology [online]*. 2009, **32**(12), E55-62. [cit. 2018-01-11]. ISSN 1932-8737. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clc.20499/epdf>
  70. SAREYYUPOGLU, B., SCHAFF, H.V., SURI, R.M., et al. Safety and durability of mitral valve repair for anterior leaflet perforation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010, **139**(6), 1488-93. ISSN 0022-5223.
  71. LEITMAN, M., DREZNIK, Y., TYOMKIN, V., et al. Vegetation size in patients with infective endocarditis. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2012, **13**(4), 330-338. ISSN 2047-2404.
  72. HOTCHKISS, R.S., KARL, I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2003, **348**(2),138–150. ISSN 0028-4793.
  73. ANNANE, D., BELLISSANT, E., CAVAILLON, J.M. Septic shock. *Lancet*. 2005, **365**(9453), 63–78. ISSN 0140-6736.



74. KUMAR, A., HAERY, C., PARRILLO, J.E. Myocardial dysfunction in septic shock. *Critical Care Clinics*. 2000, **16**(2), 251–287. ISSN 0749-0704.
75. COURT, O., KUMAR, A., PARRILLO, J.E., et al. Clinical Review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Critical Care*. 2002, **6**(6), 500–507. ISSN 1364-8535.
76. LEVY, R.J., DEUTSCHMAN, C.S. Evaluating myocardial depression in sepsis. *Shock*. 2004, **22**(1), 1–10. ISSN 1073-2322.
77. RABUEL, C., MEBAZAA, A. Septic shock: a heart story since the 1960s. *Intensive Care Medicine*. 2006, **32**(6), 799–807. ISSN 0342-4642.
78. CALVIN, J.E., DRIEDGER, A.A., SIBBALD, W.J. An assessment of myocardial function in human sepsis utilizing ECG gated cardiac scintigraphy. *Chest*. 1981, **80**(5), 579–586. ISSN 0012-3692.
79. PARKER, M.M., SHELFHAMER, J.H., BACHARACH, S.L., et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Annals of Internal Medicine*. 1984, **100**(4), 483–490. ISSN 0003-4819.
80. MORELLI, A., DE CASTRO, S., TEBOUL, J.-L., et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Medicine*. 2005, **31**(5), 638–644. ISSN 0342-4642.
81. POELAERT, J., DECLERCK, C., VOGELAERS, D., et al. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Medicine*. 1997, **23**(5), 553–560. ISSN 0342-4642.
82. RUDIGER, A., SINGER, M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Critical Care Medicine*. 2007, **35**(6), 1599-1608. ISSN 0090-3493.
83. CRISEL, R.K., FARZANEH-FAR, R., NA, B., et al. First-degree atrioventricular block is associated with heart failure and death in persons with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *European Heart Journal*. 2011, **32**(15), 1875-80. ISSN 0195-668X.
84. KIM, Y.H., O'NUNAIN, S., TROUTON, T., et al. Pseudo-pacemaker syndrome following inadvertent fast pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 1993, **4**(2), 178-82. ISSN 1045-3873.
85. DHAWAN, V.K. Infective endocarditis in elderly patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2002, **34**(6), 806-812. ISSN 1058-4838.

86. SEXTON, D.J., SPELMAN, D. Current best practices and guidelines: assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiology Clinics*. 2003, **21**(2), 273–282. ISSN 0733-8651.
87. STINSON, E.B. Surgical treatment of infective endocarditis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1979, **22**(3), 145–168. ISSN 0033-0620.
88. Classics in Infectious Diseases. „On abscesses“. Alexander Ogston (1844-1929). *Reviews of Infectious Diseases*. 1984, **6**(1), 122-128. ISSN 0162-0886.
89. FERNÁNDEZ GUERRERO, M.L., GONZÁLEZ LÓPEZ, J.J., GOYENECHEA, A., et al. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: a reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine (Baltimore)*. 2009, **88**(1), 1-22. ISSN 0025-7974.
90. SALGADO-PABÓN, W., BRESHEARS, L., SPAULDING, A.R., et al. Superantigens are critical for *Staphylococcus aureus* Infective endocarditis, sepsis, and acute kidney injury. *MBio [online]*. 2013, **4**(4), e00494-13. [cit. 2018-01-11]. ISSN 2150-7511. Dostupné z: <http://mbio.asm.org/content/4/4/e00494-13.long>
91. BAGAITKAR, J., DEMUTH, D.R., SCOTT, DA. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tobacco Induced Diseases*. 2008, **4**, 12. ISSN 1617-9625.
92. BRUNKHORST, F.M., WEGSCHEIDER, K., FORYCKI, Z.F., et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Medicine*. 2000, **26**(Suppl 2), S148-S152. ISSN 0342-4642.
93. SAMRAJ, R.S., ZINGARELLI, B., WONG, H.R. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock*. 2013, **40**(5), 358-365. ISSN 1073-2322.
94. VERHAGEN, D.W., HERMANIDES, J., KOREVAAR, J.C., et al. Prognostic value of serial C-reactive protein measurements in left-sided native valve endocarditis. *Archives of Internal Medicine*. 2008, **168**(3), 302-307. ISSN 0003-9926.
95. SUBBARAJU, P., RAI, S., MORAKHIA, J., et al. Clinical – microbiological characterization and risk factors of mortality in infective endocarditis from a tertiary care academic hospital in Southern India. *Indian Heart Journal [online]*. 2017 Aug 16. [cit. 2018-01-15]. ISSN 0019-4832. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.08.007>
96. HEIRO, M., NIKOSKELAINEN, J., ENGBLOM, E., et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Archives of Internal Medicine*. 2000, **160**(18), 2781-2787. ISSN 0003-9926.

97. GARCÍA-CABRERA, E., FERNÁNDEZ-HIDALGO, N., ALMIRANTE, B., et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013, 127(23), 2272-2284. ISSN 0009-7322.
98. TING, W., SILVERMAN, N.A., ARZOUMAN, D.A., et al. Splenic septic emboli in endocarditis. *Circulation*. 1990, 82(5 Suppl), IV105-IV109. ISSN 0009-7322.
99. WOJDA, T.R., CORNEJO, K., LIN, A., et al. Septic Embolism: a Potentially Devastating Complication of Infective Endocarditis. In: M.S. FIRSTENBERG, ed. *Contemporary Challenges in Endocarditis* [online]. Rijeka: InTech, 2016. [cit. 2018-01-16]. ISBN 978-953-51-2770-3. DOI: 10.5772/64931
100. STAWICKI, S.P., FIRSTENBERG, M.S., LYAKER, M.R., et al. Septic embolism in the intensive care unit. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*. 2013, 3(1), 58-63. ISSN 2229-5151.
101. GARVEY, G.J., NEU, H.C. Infective endocarditis - an evolving disease: a review of endocarditis at Columbia-Presbyterian Medical Center, 1968-1973. *Medicine (Baltimore)*. 1978, 57(2), 105-127. ISSN 0025-7974.
102. MANZANO, M.C., VILACOSTA, I., SAN ROMAN, J.A., et al. Acute coronary syndrome in infective endocarditis. *Revista Española de Cardiología*. 2007, 60(1), 24-31. ISSN 0300-8932.
103. DI SALVO, G., HABIB, G., PERGOLA, V., et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001, 37(4), 1069-1076. ISSN 0735-1097.
104. GLAZIER, J.J. Interventional treatment of septic coronary embolism: sailing into uncharted and dangerous waters. *Journal of Interventional Cardiology*. 2002, 15(4), 305-307. ISSN 0896-4327.
105. DEKAM, M.J., DEPTA, J.P., LINCOFF, A.M. A rare complication of infective endocarditis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2010, 77(5), 296-7. ISSN 0891-1150.
106. KHAN, F., KHAKOO, R., FAILINGER, C. Managing embolic myocardial infarction in infective endocarditis: current options. *Journal of Infection* [online]. 2005, 51(3), e101-e105. [cit. 2018-01-12]. ISSN 1532-2742. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445304002439>

107. GAZIER, J.J., MCGINNITY, J.G., SPEARS, J.R. Coronary embolism complicating aortic valve endocarditis: treatment with placement of an intracoronary stent. *Clinical Cardiology*. 1997, 20(10), 885-888. ISSN 0160-9289.
108. BAEK, M.J., KIM, H.K., YU, C.W., et al. Surgery with surgical embolectomy for mitral valve endocarditis complicated by septic coronary embolism. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2008, 33(1), 116-118. ISSN 1010-7940.
109. CALDERARO, D., GUALANDRO, D.M., YU, P.C., et al. Spondylodiscitis and infectious endocarditis: a round-trip to be considered. *Brazilean Journal of Infectious Diseases*. 2008, 12(6), 544-545. ISSN 1413-8670.
110. VILACOSTA, I., GRAUPNER, C., SAN ROMAN, J.A., et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002, 39(9), 1489-1495. ISSN 0735-1097
111. DURANTE MANGONI, E., ADINOLFI, L.E., TRIPODI, M.F., et al. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *American Heart Journal*. 2003, 146(2), 311-316. ISSN 0002-8703.
112. SANFILIPPO, A.J., PICARD, M.H., NEWELL, J.B., et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991, 18(5), 1191-1199. ISSN 0735-1097.
113. DE CASTRO, S., MAGNI, G., BENI, S., et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *American Journal of Cardiology*. 1997, 80(8), 1030-1034. ISSN 0002-9149.
114. MUGGE, A., DANIEL, W.G., FRANK, G., et al. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989, 14(3), 631-638. ISSN 0735-1097.
115. ERBEL, R., ROHMANN, S., DREXLER, M., et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transoesophageal approach: a prospective study. *European Heart Journal*. 1988, 9(1), 43-53. ISSN 0195-668X.
116. KONSTADT, S.N., LOUIE, E.K., SHORE-LESSERSON, L., et al. The effects of loading changes on intraoperative Doppler assessment of mitral regurgitation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesiology*. 1994, 8(1), 19-23. ISSN 1053-0770.

117. STECKELBERG, J.M., MURPHY, J.G., BALLARD, D., et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Annals of Internal Medicine*. 1991, 114(8), 635-640. ISSN 0003-4819.
118. JAFFE, W.M., MORGAN, D.E., PEARLMAN, A.S., et al. Infective endocarditis, 1983-1988: echocardiographic findings and factors influencing morbidity and mortality. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990, 15(6), 1227-1233. ISSN 0735-1097.
119. THUNY, F., DI SALVO, G., BELLIARD, O., et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2005, 112(1), 69-75. ISSN 0009-7322.
120. KUPFERWASSER, L.I., HAFNER, G., MOHR-KAHALY, S., et al. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999, 33(5), 1365-1371. ISSN 0735-1097.
121. AKSOY, O., SEXTON, D.J., WANG, A., et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2007, 44(3), 364-372. ISSN 1058-4838.
122. NETZER, R.O., ALTWEGG, S.C., ZOLLINGER, E., et al. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart*. 2002, 88(1), 61-66. ISSN 1355-6037.
123. SMITH, J.M., SO, R.R., ENGEL, A.M. Clinical predictors of mortality from infective endocarditis. *International Journal of Surgery*. 2007, 5(1), 31-34. ISSN 1743-9191.
124. OLMOS, C., VILACOSTA, I., FERNÁNDEZ, C., et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *European Heart Journal*. 2013, 34(26), 1999-2006. ISSN 0195-668X.
125. RUIZ M, SÁNCHEZ MP, DOMÍNGUEZ JC, et al. Infective endocarditis in patients receiving chronic hemodialysis: clinical features and outcome. *Journal of Heart Valve Disease*. 2005, 14(1), 11-14. ISSN 0966-8519.
126. BENTATA, Y. Physiopathological approach to infective endocarditis in chronic hemodialysis patients: left heart versus right heart involvement. *Renal Failure [online]*, 2017, 39(1), 432-439. [cit. 2018-01-18]. ISSN 0886-022X. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0886022X.2017.1305410>
127. MARAJ, S., JACOBS, L.E., MARAJ, R., et al. Bacteremia and infective endocarditis in patients on hemodialysis. *American Journal of the Medical Sciences*. 2004, 327(5), 242-249. ISSN 0002-9629.

128. VIJAYVARGIYA, R., VEIS, J.H. Antibiotic-resistant endocarditis in a hemodialysis patient. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1996, **7**(4), 536-542. ISSN 1046-6673.
129. MCCARTHY, J.T., STECKELBERG, J.M. Infective endocarditis in patients receiving long-term hemodialysis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2000, **75**(10), 1008-1014. ISSN 0025-6196.
130. LUTAS, E.M., ROBERTS, R.B., DEVEREUX, R.B., et al. Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. *American Heart Journal*. 1986, **112**(1), 107–113. ISSN 0002-8703.
131. GRECU, N., TIU, C., Terecoasa, E., et al. Endocarditis and stroke. *Maedica (Buchar)*. 2014, **9**(4), 375-381. ISSN 1841-9038.
132. VIKRAM, H.R., BUENCONSEJO, J., HASBUN, R., et al. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA*. 2003, **290**(24), 3207–3214. ISSN 0098-7484.
133. DELAHAYE, F. Is early surgery beneficial in infective endocarditis? A systematic review. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2011, **104**(1), 35-44. ISSN 1875-2136.
134. GACA, J.G., SHENG, S., DANESHMAND, M.A., et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011, **141**(1), 98-106, e1-2. ISSN 0022-5223.
135. KANG, D.H., KIM, Y.J., KIM, S.H., et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2012, **366**(26), 2466-2473. ISSN 0028-4793.
136. ALONSO-VALLE, H., FARIÑAS-ALVAREZ, C., GARCÍA-PALOMO, J.D., et al. Clinical course and predictors of death in prosthetic valve endocarditis over a 20-year period. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010, **139**(4), 887-893. ISSN 0022-5223.
137. BACH, D.S. Echo/Doppler evaluation of hemodynamics after aortic valve replacement: principles of interrogation and evaluation of high gradients. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2010, **3**(3), 296-304. ISSN 1936-878X.
138. SOHAIL, M.R., MARTIN, K.R., WILSON, W.R., et al. Medical versus surgical management of Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis. *American Journal of Medicine*. 2006, **119**(2), 147-154. ISSN 0002-9343.
139. AL-MOGHEER, B., AMMAR, W., BAKOUM, S., et al. Predictors of inhospital mortality in patients with infective endocarditis. *Egyptian Heart Journal [online]*.

- 2013, 65(3), 159-162. [cit. 2018-01-12]. ISSN 1110-2608. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2012.09.002> .
140. SMITH, J.M., SO, R.R., ENGEL, A.M. Clinical predictors of mortality from infective endocarditis. *International Journal of Surgery*. 2007, **5**(1), 31-34. ISSN 1743-9191.
  141. HASBUN, R., VIKRAM, H.R., BARAKAT, L.A., et al. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA*. 2003, **289**(15), 1933-1940. ISSN 0098-7484.
  142. THUNY, F., GIORGI, R., HABACHI, R., et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *American Heart Journal*. 2012, **164**(1), 94-101. ISSN 0002-8703.
  143. PERICART, L., FAUCHIER, L., BOURGUIGNON, T., et al. Long-term outcome and valve surgery for infective endocarditis in the systematic analysis of a community study. *Annals of Thoracic Surgery*. 2016, 102(2), 496-504. ISSN 0003-4975.
  144. TLEYJEH, I.M., ABDEL-LATIF, A., RAHBI, H., et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest*. 2007, 132(3), 1025-1035. ISSN 0012-3692.
  145. CHU, V.H., PARK, L.P., ATHAN, E., et al. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. *Circulation*. 2015, 131(2), 131-140. ISSN 0009-7322.
  146. LÓPEZ, J., REVILLA, A., VILACOSTA, I., et al. Multiple-valve infective endocarditis: clinical, microbiologic, echocardiographic, and prognostic profile. *Medicine (Baltimore)*. 2011, **90**(4), 231-236. ISSN 0025-7974
  147. OTA, T., GLEASON, T.G., SALIZZONI, S., et al. Midterm surgical outcomes of noncomplicated active native multivalve endocarditis: single-center experience. *Annals of Thoracic Surgery*. 2011, **91**(5), 1414-1419. ISSN 0003-4975.
  148. KIM, T.S., NA, C.Y., OH, S.S., et al. Single and multiple valve surgery in native valve infective endocarditis. *Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013, **46**(4), 256-264. ISSN 2233-601X.
  149. MIHALJEVIC, T., BYRNE, J.G., COHN, L.H., et al. Long-term results of multivalve surgery for infective multivalve endocarditis. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2001, **20**(4), 842-846. ISSN 1010-7940.

150. HABIB, G., THUNY, F., AVIERINOS, J.F. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2008, **50**(4), 274-281. ISSN 0033-0620.
151. DUVAL, X., ALLA, F., DOCO-LECOMPTE, T., et al. Diabetes mellitus and infective endocarditis: the insulin factor in patient morbidity and mortality. *European Heart Journal*. 2007, **28**(1), 59-64. ISSN 0195-668X.
152. WALLACE, S.M., WALTON, B.I., KHARBANDA, R.K., et al. Mortality from infective endocarditis: clinical predictors of outcome. *Heart*. 2002, **88**(1), 53-60. ISSN 1355-6037.
153. CHU, V.H., CABELL, C.H., BENJAMIN, D.K. Jr, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation*. 2004, **109**(14), 1745-1749. ISSN 0009-7322.
154. ALAGNA, L., PARK, L.P., NICHOLSON, B.P., et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014, **20**(6), 566-75. ISSN 1198-743X.
155. MESZAROS, K., NUJIC, S., SODECK, G.H., et al. Long-term results after operations for active infective endocarditis in native and prosthetic valves. *Annals of Thoracic Surgery*. 2012, **94**(4), 1204-1210. ISSN 0003-4975.
156. KAISER, S.P., MELBY, S.J., ZIERER, A., et al. Long-term outcomes in valve replacement surgery for infective endocarditis. *Annals of Thoracic Surgery*. 2007, **83**(1), 30-35. ISSN 0003-4975.
157. LEMOR, A., BELLO, H., GOWDA, R.N., et al. 129 Etiologies for readmission and characteristics of the initial hospitalization after a primary diagnosis of infective endocarditis: a nationwide analysis using the national readmission database. *European Heart Journal*. 2017, **38**(Suppl. 1), 19-20. ISSN 0195-668X.
158. FEDORUK, L.M., JAMIESON, W.R., LING, H., et al. Predictors of recurrence and reoperation for prosthetic valve endocarditis after valve replacement surgery for native valve endocarditis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009, **137**(2), 326-333. ISSN 0022-5223.
159. HEO, Y.H., KIM, S.J., LEE, S.Y., et al. A case demonstrating a percutaneous closure using the amplatzer duct occluder for paravalvular leakage after tricuspid valve replacement. *Korean Circulation Journal*. 2013, **43**(4), 273-276. ISSN 1738-5520.



160. MARAJ R, JACOBS LE, IOLI A, et al. Evaluation of hemolysis in patients with prosthetic heart valves. *Clinical Cardiology*. 1998, **21**(6), 387-392. ISSN 0160-9289.
161. DINUBILE, M.J. Heart block during bacterial endocarditis: a review of the literature and guidelines for surgical intervention. *American Journal of the Medical Sciences*. 1984, **287**(3), 30-32. ISSN 0002-9629.
162. FERRARI, A.D., SÜSSENBAACH, C.P., GUARAGNA, J.C., et al. Atrioventricular block in the postoperative period of heart valve surgery: incidence, risk factors and hospital evolution. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2011, **26**(3), 364-372. ISSN 0102-7638.
163. KOENE, B.M., SOLIMAN HAMAD, M.A., BOUMA, W., et al. Can postoperative mean transprosthetic pressure gradient predict survival after aortic valve replacement? *Clinical Research in Cardiology*. 2014, **103**(2), 133-140. ISSN 1861-0684.
164. BECKER, R.C., EISENBERG, P., TURPIE, A.G. Pathobiologic features and prevention of thrombotic complications associated with prosthetic heart valves: fundamental principles and the contribution of platelets and thrombin. *American Heart Journal*. 2001, **141**(6), 1025-1037. ISSN 0002-8703.
165. KUNIYOSHI, Y., KOJA, K., MIYAGI, K., et al. Pannus formation in aortic valve prostheses in the late postoperative period. *Journal of Artificial Organs*. 2003, **6**(3), 179-182. ISSN 1434-7229.
166. HOFFMANN, G., LUTTER, G., CREMER, J. Durability of Bioprosthetic Cardiac Valves. *Deutsches Ärzteblatt International [online]*. 2008, **105**(8), 143-148. [cit. 2018-01-15]. ISSN 1866-0452. Dostupné z: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=59089>
167. YEGHIAZARYAN, K., SKOWASCH, D., BAURIEDEL, G., et al. Degenerative valve disease and bioprostheses: risk assessment, predictive diagnosis, personalised treatments. *EPMA Journal*. 2011, **2**(1), 91-105. ISSN 1878-5077.
168. PARNELL, A., SWANEVELDER, J. High transvalvular pressure gradients on intraoperative transesophageal echocardiography after aortic valve replacement: what does it mean? *HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia*. 2009, **1**(4), 7-18. ISSN 2037-0504.
169. FERNÁNDEZ GUERRERO, M.L., GONZÁLEZ LÓPEZ, J.J., GOYENECHEA, A., et al. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: a reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine (Baltimore)*. 2009, **88**(1), 1-22. ISSN 0025-7974.

170. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Mortality on acute and subacute endocarditis (per capita) by country. *Nationmaster.com* [online]. 2004 [cit. 2014-05-25]. Dostupné z: <http://www.nationmaster.com/country-info/stats/Health/Mortality>
171. PAZDERNIK, M., BADDOUR, L.M., PELOUCH, R. Infective Endocarditis in the Czech Republic: eight Years of Experience at One of the Country's Largest Medical Centers. *Journal of heart valve disease*. 2009, **18**(4), 395-400. ISSN 0966-8519.
172. DZUPOVA, O., MACHALA, L., BALOUN, R., et al. Incidence, predisposing factors, and aetiology of infective endocarditis in the Czech Republic. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* [online]. 2012, **44**(4), 250-255. [cit. 2018-01-15]. ISSN 1651-1980. Dostupné z: <https://doi.org/10.3109/00365548.2011.632643>

## **6 PŘÍLOHY**

### **6.1 Seznam obrázků**

Obrázek 1 - Vegetace na mitrální chlopni při IE

Obrázek 2 - Grafický příklad kalkulátoru predikce 6-měsíční mortality na IE (převzato z <https://www.mdcalc.com/infective-endocarditis-ie-mortality-risk-score>)

Obrázek 3 - Kompletní AV blok u pacienta enterokokovou IE a vytvořeným intrakardiálním abscesem

Obrázek 4 - 99% stenóza první diagonální tepny způsobená septickou embolizací při IE

### **6.2 Seznam tabulek**

Tabulka 1 - Vyšetření vzácných příčin infekční endokarditidy s negativními hemokulturami

Tabulka 2 - Modifikovaná Durackova diagnostická kritéria IE

Tabulka 3 - Anamnéza pacientů a predispoziční faktory epizod IE

Tabulka 4 - Charakteristika epizod IE

Tabulka 5 - Laboratorní výsledky a další charakteristiky epizod IE

Tabulka 6 - Anamnéza pacientů a predispoziční faktory epizod IE

Tabulka 7 - Původci epizod IE

Tabulka 8 - Charakteristika epizod IE

Tabulka 9 - Komplikace epizod IE

Tabulka 10 - Laboratorní výsledky a další charakteristiky epizod IE

Tabulka 11 - Anamnéza pacientů a predispoziční faktory epizod IE dle infekčních agens

Tabulka 12 - Charakteristika epizod IE dle infekčních agens

Tabulka 13 - Komplikace epizod IE dle infekčních agens

Tabulka 14 - Laboratorní výsledky a další charakteristiky epizod IE dle infekčních agens

Tabulka 15 - Univariantní analýza prediktorů paravalvulárního šíření

Tabulka 16 - Interakce mezi druhem chlopně a lokalizací postižení

Tabulka 17 - Výsledky multivariantní analýzy prediktorů paravalvulárního šíření

Tabulka 18 - Univariantní analýza prediktorů rozvoje poruchy AV vedení

Tabulka 19 - Výsledky multivariantní analýzy prediktorů poruchy AV vedení

Tabulka 20 - Univariantní analýza prediktorů prolapsu/perforace chlopně

Tabulka 21 - Multivariantní analýza prediktorů vzniku prolapsu/perforace chlopně v průběhu IE

Tabulka 22 - Univariantní analýza prediktorů rozvoje srdečního selhání

Tabulka 23 - Multivariantní analýza prediktorů vzniku srdečního selhání v průběhu IE

Tabulka 24 - Výsledky univariantní analýzy prediktorů rozvoje septického šoku

Tabulka 25 - Výsledky multivariantní analýzy prediktorů rozvoje septického šoku

Tabulka 26 - Četnost embolizací dle infekčních agens

Tabulka 27 - Nejčastější cílové orgány systémových embolizací

Tabulka 28 - Embolizace do CNS dle infekčního agens

Tabulka 29 - Embolizace dle postižené chlopně a délky vegetace

Tabulka 30 - Prediktory systémových embolizací dle univariantní analýzy

Tabulka 31 - Prediktory systémových embolizací dle multivariantní analýzy

Tabulka 32 - Vztah bodového hodnocení kvantifikujícího embolizačního rizika a systémových embolizací

Tabulka 33 - Prediktory nemocniční úmrtnosti vypočtené univariantní analýzou

Tabulka 34 - Výsledky multivariantní analýzy prediktorů nemocniční úmrtnosti

Tabulka 35 – Faktory asociované s 6-měsíční úmrtností v univariantní Kaplan-Maierově analýze

Tabulka 36 – Prediktory 6-měsíční mortality zjištěné multivariantní Coxovou analýzou

Tabulka 37 – Popis validace rizikového skóre na populaci našich pacientů

Tabulka 38 – Proměnné zařazené do kalkulátoru rizika 6-měsíční mortality a jejich vypočtené riziko

Tabulka 39 - Prediktory dlouhodobého přežívání v univariantní Kaplan-Maierově analýze

Tabulka 40 - Prediktory dlouhodobého přežívání zjištěné multivariantní Coxovou analýzou

Tabulka 41 – Četnost komplikací během sledovaného období

Tabulka 42 - Sledované parametry hodnocené během echokardiografického vyšetření

Tabulka 43 - Rizikové faktory spojené s reinfekcí po prodělané epizodě IE

### **6.3 Seznam grafů**

Graf 1 - Hypotéza a cíle disertační práce

Graf 2 – Pravděpodobnost 6-měsíčního přežití v závislosti na infekčním agens a druhu terapie

Graf 3 - Křivka regresní analýzy popisující vztah mezi predikovaným a observovaným rizikem 6-měsíční mortality v populaci našich pacientů

Graf 4 - Vliv KCH operace na dlouhodobé přežívání v multivariantní Coxově analýze