

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Strukturální a funkční dopady infekční endokarditidy

MUDr. Michal Pazderník

Školitel: doc. MUDr. Jan Šochman, CSc.

Praha 2013

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a Patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště: Institut Klinické a Experimentální Medicíny (IKEM), Praha

Školitel: doc. MUDr. Jan Šochman, CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Abstrakt

I přes neustálé pokroky v konzervativní i chirurgické terapii infekční endokarditidy (IE) bývá tento syndrom doprovázen značnými komplikacemi a zůstává život ohrožující infekcí. Dle statistik Světové zdravotnické organizace má Česká republika celosvětově jednu z nejvyšších mortalit spojenou s tímto onemocněním. Navzdory závažnosti tohoto onemocnění je v naší zemi zájem o tuto problematiku stále poměrně nízký. Proto byla provedena retrospektivní studie místních případů IE v jednom z největších zdravotnických center České republiky. Naším cílem byla analýza charakteristických rysů tohoto onemocnění na našem území. Největší zájem byl věnován etiologickému agens, které bývá spojováno s nejhorším průběhem epizod IE. Tímto původcem je *Staphylococcus aureus*.

Hypotézou naší práce bylo, že infekční endokarditida způsobená *Staphylococem aureum* (*S. aureus*) má v porovnání s ostatními etiologickými agens horší dopad na průběh onemocnění. Po patofyziologické stránce jsme hodnotili strukturální (tvorba abscesu, poruchy integrity chlopenního aparátu, systémové embolizace) a funkční (incidence srdečního selhání, vzniku převodní poruchy, nemocniční úmrtnost) projevy IE.

Ze všech sledovaných parametrů byly jedinými prediktory nemocničního úmrtí systémové embolizace a *S. aureus* jako původce epizody IE. Pacienti ze skupiny *S. aureus* měli 2,7x vyšší riziko nemocničního úmrtí ve srovnání se skupinou ostatních původců. Pacienti s embolií bez ohledu na druh původce měli 4,2x vyšší riziko úmrtí ve srovnání s pacienty bez embolie a konečně pacienti ze skupiny *S. aureus* a současně s embolií měli 11,3x vyšší riziko nemocničního úmrtí ve srovnání se skupinou ostatních agens a současně bez embolie. V neposlední řadě jsme také neprokázali vztah mezi délkou vegetace a systémovými embolizacemi ($p=0,43$).

Klíčová slova: infekční endokarditida, úmrtnost, strukturální komplikace, funkční komplikace, *Staphylococcus aureus*, embolizace.

Abstract

Despite more recent advances in both medical and surgical therapies, the syndrome of infective endocarditis (IE) continues to be characterized by serious complications, and remains a life-threatening infection. According to data from the World Health Organization, the Czech Republic has one of the highest mortality rates due to this disease worldwide. Despite the severity of illness in this country, very few data have been reported previously regarding investigations of IE in the Czech Republic. Consequently, a retrospective evaluation of local IE cases at one of the country's largest medical centers was conducted.

Our aim was to analyze the characteristics of this disease in our country. The greatest interest was devoted to *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), etiological agent that has been associated with the worst course of IE episodes. The hypothesis of our study was that infective endocarditis caused by *S. aureus*, in comparison with other etiological agents, is associated with worse course of the disease. We evaluated the structural (abscess formation, impaired integrity of heart valves, systemic embolism) and functional (incidence of heart failure and conduction disturbances, in-hospital mortality) manifestations of IE.

Of all studied parameters, only embolism and *S. aureus* as the causative agent were predictors of in-hospital mortality. Patients from *S. aureus* group were at 2.7x higher risk of in-hospital mortality compared with a group of other agents. Patients with embolism regardless of the causative agent had 4.2x higher risk of in-hospital mortality compared with patients without embolism. And finally the group of patients simultaneously with *S. aureus* infection and embolism were at 11.3x higher risk of in-hospital mortality compared with a group of other agents and at the same time without embolism. Relationship between the length of vegetation and embolic episodes was not observed ($p=0.43$).

Key words: infective endocarditis, mortality, structural and functional impairment, *Staphylococcus aureus*, embolism.

OBSAH

1	ÚVOD	1
2	HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE	2
3	MATERIÁL A METODIKA	2
4	ANALÝZA A	5
	4.1 Výsledky	5
	4.2 Diskuze	8
5	ANALÝZA B	13
	5.1 Srovnání Staphylococcus aureus a koaguláza negativní stafylokoky	13
	5.1.1 Výsledky	12
	5.1.2 Diskuze	14
	5.2 Srovnání Staphylococcus aureus a streptokoky	15
	5.2.1 Výsledky	15
	5.2.2 Diskuze	16
	5.3 Srovnání Staphylococcus aureus a enterokoky	17
	5.3.1 Výsledky	17
	5.3.2 Diskuze	18
	5.4 Srovnání Staphylococcus aureus a kultivačně negativní IE	19
	5.4.1 Výsledky	19
	5.4.2 Diskuze	20
6	ZÁVĚRY	21
7	POUŽITÁ LITERATURA	22
8	PUBLIKACE AUTORA	28

1 ÚVOD

Infekční endokarditida je onemocnění, které zpravidla bývá velkou diagnostickou a terapeutickou výzvou pro většinu interně-kardiologicky zaměřených zdravotníků. Pro svou četnost komplikací a vysokou úmrtnost již není léčba tohoto onemocnění pouze v rukou infektologů, ale vyžaduje komplexní multi-disciplinární péči. Průměrná incidence IE se pohybuje v rozsahu 1,9-6,2 případů/100 000 obyvatel ročně ¹, v mimořádných podmínkách (populace s vysokým podílem i.v. narkomanů, přestárlá populace) může být vyšší. V nejvyšším riziku infekční endokarditidy jsou osoby s určitými predispozicemi pro toto onemocnění. Jedná se o pacienty s historií revmatické horečky, vrozenými vadami srdečními jako je bikuspidální aortální chlopeč, pacienti s protetickými chlopečmi či intravenózní narkomani ². I přes téměř kompletní eradikaci revmatické horečky v rozvinutých zemích je dokumentováno ze souborů ze střední Evropy až 20 % pacientů ³, kteří mají na toto onemocnění pozitivní anamnézu. Tato překvapivě vysoká čísla jsme zaznamenali i u našich pacientů. U všech těchto predisponovaných jedinců by mělo být při počínajících projevech jakékoliv infekce myšleno na možnost IE a antibiotická terapie by měla být nasazena s velkou rozvahou. Již po jedné dávce antibiotik je totiž stanovení diagnózy výrazně znesnadněno. Dle dostupné literatury epizody IE s negativními hemokulturami přesahují 30 % a jsou doprovázeny častými komplikacemi a vysokou mortalitou ^{3,4}.

Při standardní dostupnosti zdravotní péče závisí mortalita IE především na etiologii choroby a na celkovém zdravotním stavu nemocného. Mortalita endokarditid vyvolaných jen málo virulentními streptokoky nepřesahuje 5 % ⁵, zatímco endokarditidy způsobené *Staphylococem aureem* mají úmrtnost 25-40 % ^{5,6}. Jeho vysoká virulence vede k častým poruchám integrity chlopeč, epizodám srdečního selhání či embolickým epizodám. Proto jsme se rozhodli prozkoumat právě toto etiologické agens s cílem stanovení strukturálních a funkčních komplikací a srovnat tyto dopady IE s ostatními původci tohoto onemocnění. Hypotézou této práce bylo prokázat, že IE způsobená *Staphylococem aureem* má horší dopad na průběh onemocnění. K tomuto nám posloužila retrospektivní analýza 106 pacientů, hospitalizovaných pro tuto diagnózu v letech 1998-2006. V České republice neexistuje žádná podobná databáze pacientů s IE, která by mohla podat důkladnější informace o charakteru tohoto onemocnění a získání náhledu na patofyziologický průběh tohoto onemocnění u pacientů na našem území.

2 HYPOTÉZA A CÍLE PRÁCE

Hlavní hypotézou naší práce bylo, že infekční endokarditida (IE), způsobená *Staphylococem aureem* (STAU), má v porovnání s ostatními etiologickými agens horší dopad na průběh samotného onemocnění.

Cílem naší práce bylo po patofyziologické stránce zhodnotit strukturální (valvulární/perivalvulární absces, poškození integrity chlopně ve smyslu perforace/prolapsu cípu a systémové embolizace) a funkční (nově vzniklé srdeční selhání, převodní porucha a nemocniční úmrtnost) projevy IE.

3 MATERIÁL A METODIKA

Základem této dizertační práce byla retrospektivní studie pacientů s infekční endokarditidou (IE), kteří byli pro tuto diagnózu hospitalizováni na Interním oddělení Fakultní nemocnice Hradec Králové od listopadu 1998 do listopadu 2006. Toto pracoviště slouží jako hlavní referenční centrum pro oblast východních Čech. Byla analyzována dokumentace 106 konsekutivních pacientů starších 18 let. Do studie byli zařazeni všichni pacienti, kteří splnili modifikovaná a definitivní Duke kritéria.

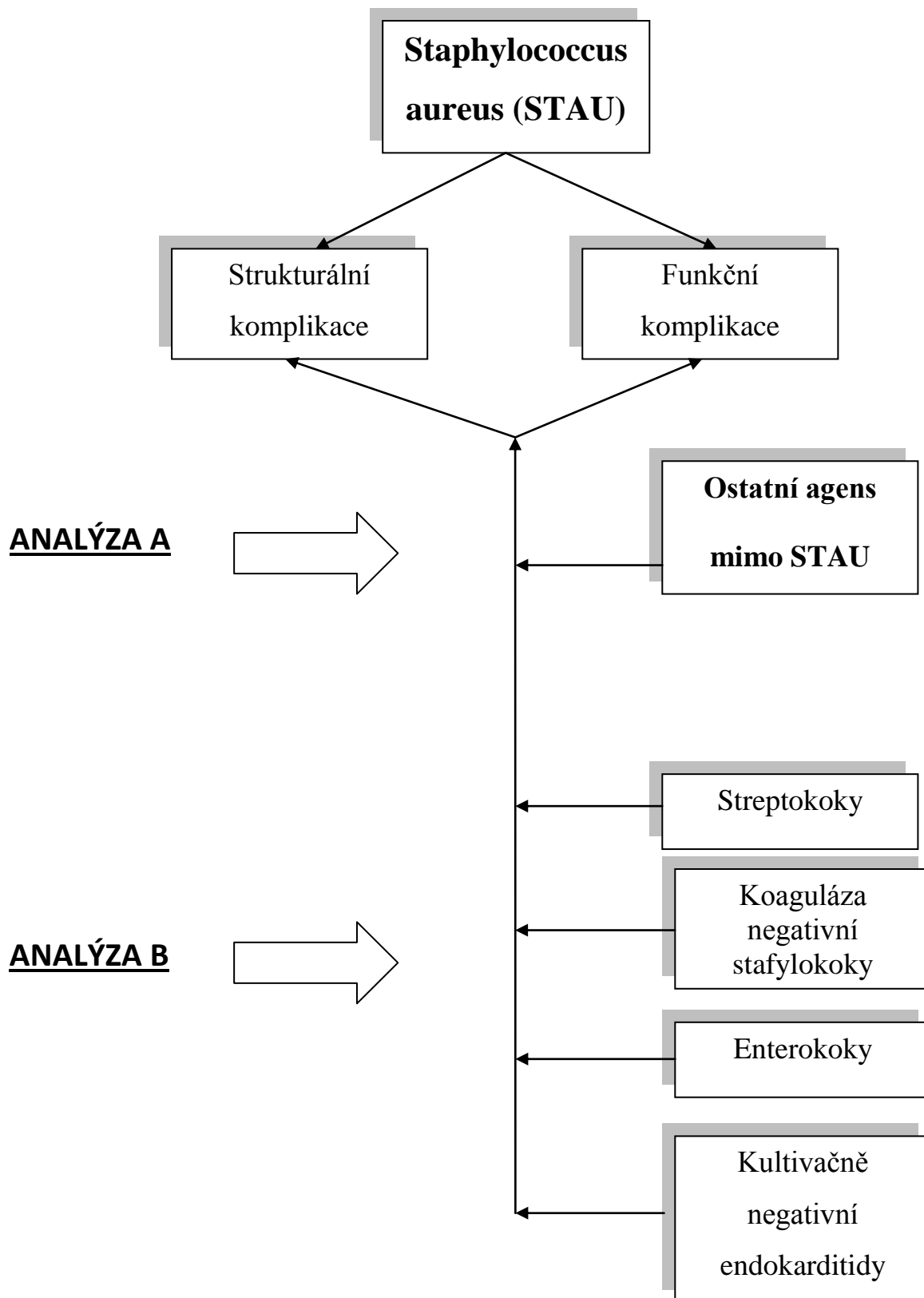
Základem této práce byly dvě základní analýzy (Obrázek č. 1).

Analýza A: Základním pilířem studie byli pacienti s IE způsobenou *Staphylococem aureem* (STAU), kteří představují předpokládanou skupinu s nejhorším průběhem onemocnění. Kontrolní skupinu představují pacienti s IE způsobenou všemi ostatními agens mimo STAU. Hodnotili jsme strukturální a funkční dopady IE (Obrázek č. 2).

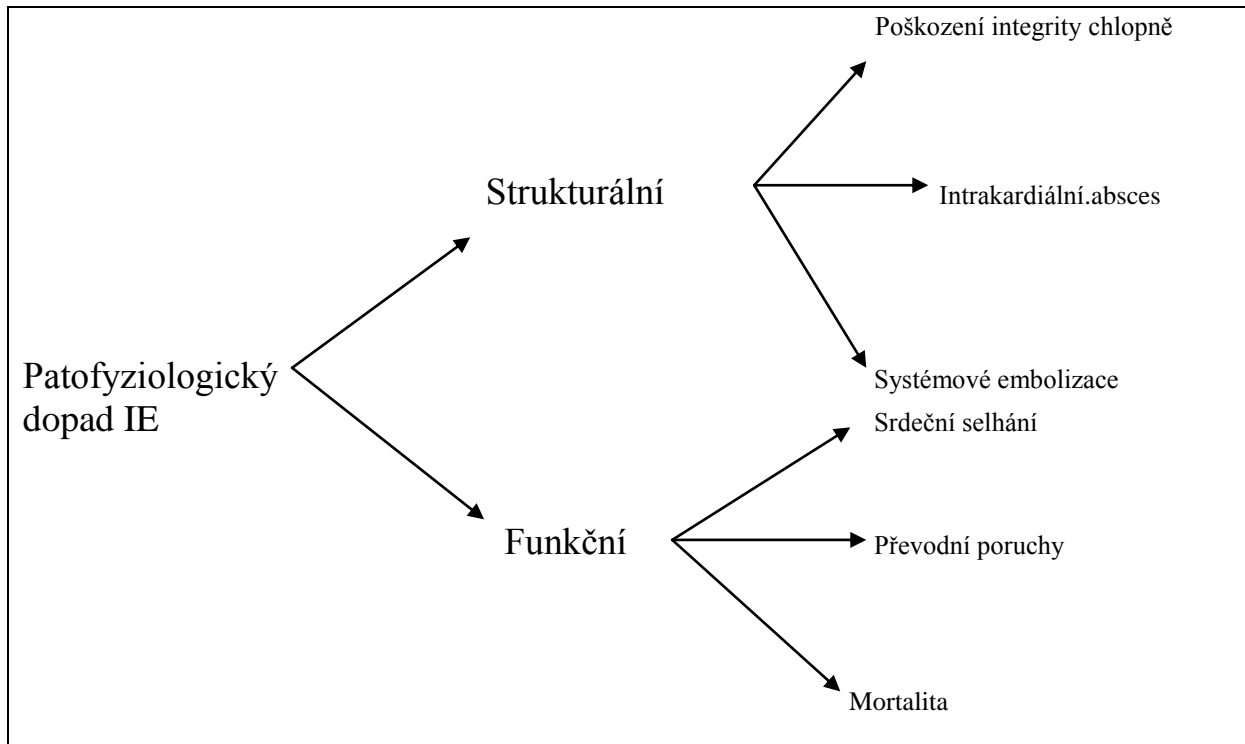
Analýza B: Separátně k sobě byly postaveny epizody IE způsobené STAU a IE způsobené čtyřmi dalšími nejčastěji se objevujícími skupinami patogenů (streptokoky, enterokoky, stafylokoky koaguláza negativní a kultivačně negativní endokarditidy). Opět jsme hodnotili strukturální a funkční dopady IE.

Mimo strukturálních a funkčních dopadů IE jsme dále hodnotili: věk, pohlaví, fyzikální vyšetření, radiografické a kardiologické vyšetření (rentgen srdce a plic, elektrokardiogram, echokardiografie), zastoupení chlopní/implantabilních přístrojů, nutnost indikace kardiologické operace.

Obrázek č. 1 Základní dvě analýzy disertační práce



Obrázek č. 2 Hodnocené patofyziologické proměnné



Statistická analýza souboru

Z popisné statistiky jsme použili absolutní a relativní četnosti. Vztah mezi dvěma diskrétními proměnnými jsme testovali pomocí χ^2 -testu a v případě, že očekávané četnosti byly menší než 5, jsme použili Fisherův přesný test. Všechny použité testy byly dvoustranné a p rovné či menší než 0,05 jsme považovali za statisticky významné.

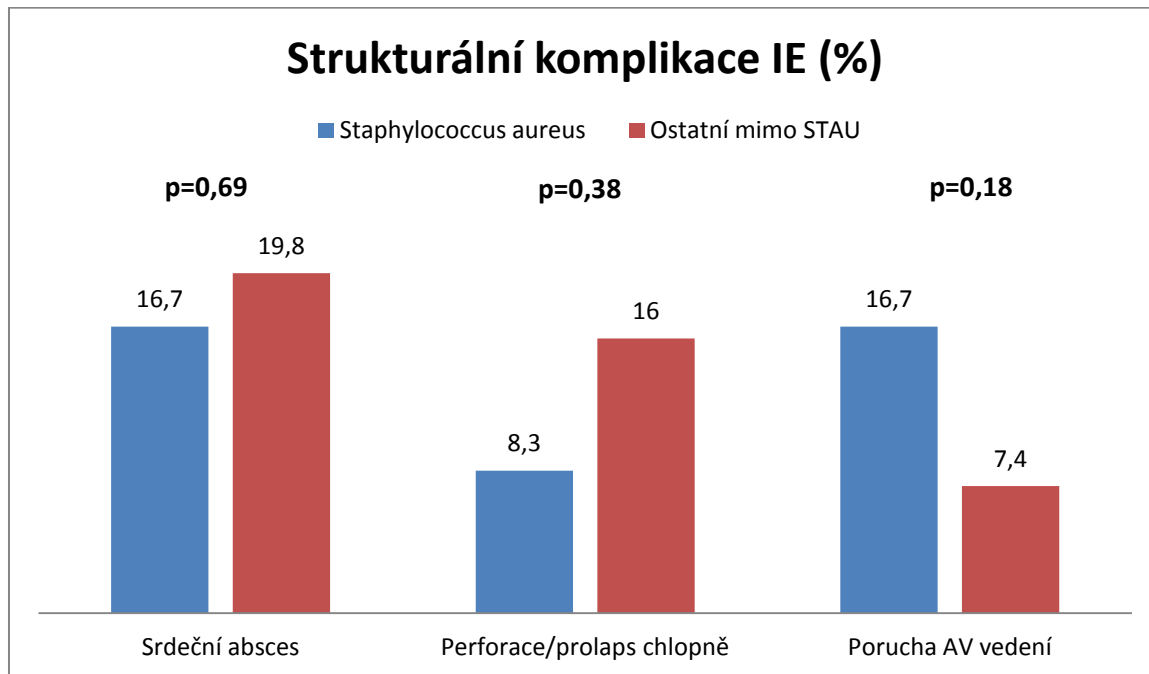
K hledání nezávislých prediktorů mortality jsme použili logistickou regresi, jejíž výsledky jsou prezentovány pomocí OR (odds ratio) a 95% intervalů spolehlivosti pro OR.

K potvrzení korelace mezi diskrétní a spojitou veličinou jsme použili biseriální korelační koeficient.

4 ANALÝZA A

4.1 Výsledky

Graf č. 1 Strukturální komplikace. Srovnání STAU a ostatní mimo STAU



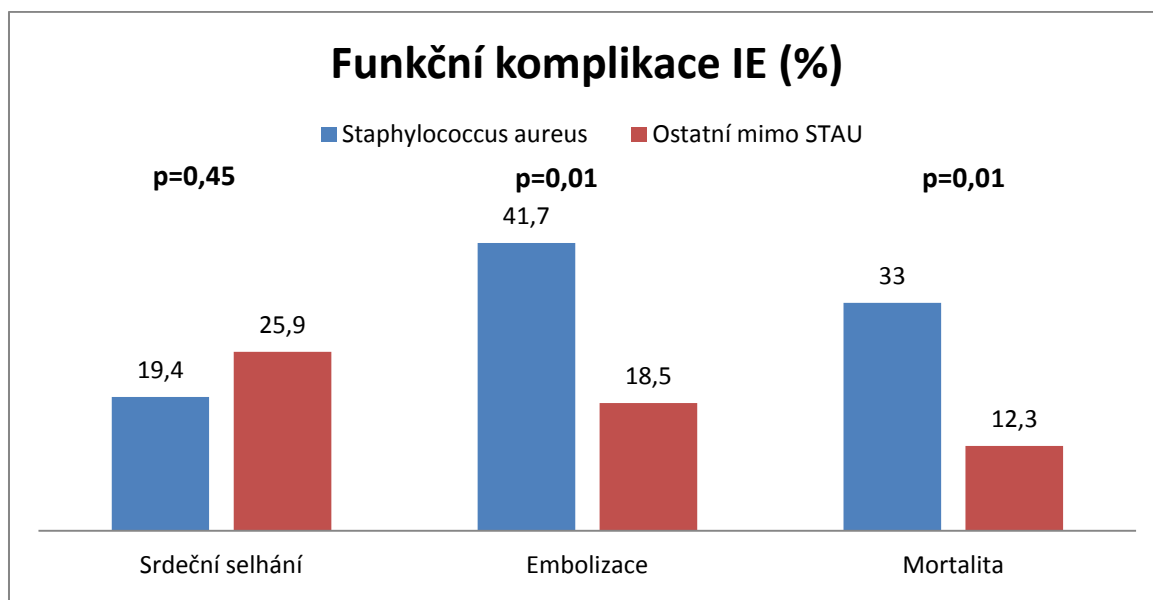
Při srovnání obou skupin pacientů nebyl zjištěn významný rozdíl ve schopnosti tvořit srdeční absces (16,7 % vs 19,8 %, $p=0,69$). Ani ve schopnosti narušení integrity chlopně aparátu nebyl zjištěn signifikantní rozdíl (8,3 % vs 16 %, $p=0,38$). Ve skupině *S. aureus* se jednalo ve dvou případech o perforaci cípu chlopně, v jednom případě byl dokumentován prolaps chlopně. V kontrolní skupině perforace cípů chlopně tvořila 6 případů poruch integrity chlopně aparátu, v 7 případech se jednalo o prolaps cípu. Nově vzniklé poruchy AV vedení byly častěji přítomny ve skupině *S. aureus*, ale rozdíl nedosáhl statistické signifikance (16,7 % vs 7,4 %, $p=0,18$) (Graf č. 1).

Ve skupině *S. aureus* IE vznikl srdeční absces častěji na nativních než na protetických chlopních (83,3 % vs 16,7 %), častěji na mitrální (66,7 %) než na aortální chlopni (33,3 %). Vznik abscesu byl doprovázen rozvojem nové blokády AV vedení v 33,3 % epizod. Pacienti, u kterých došlo k rozvoji abscesu, měli dvojnásobný osud. Jednu ½ z nich se podařilo úspěšně vyléčit bez operace, druhá ½ z nich během hospitalizace zemřela (Tabulka č. 3).

V kontrolní skupině bez *S. aureus* vznikaly abscesy častěji na aortální chlopni (75 %) než na mitrální chlopni (25 %). Afinita abscesu k nativním, resp. protetickým chlopním byla v této skupině rovnocenná (50 %, resp. 50 %). Při vzniku abscesu došlo k rozvoji AV blokády ve 25

% epizod. Absces způsobený jinými agens než *S. aureus* vedl ke smrti v 18,8 % epizod, k operaci bylo indikováno 50 % epizod IE a s konzervativní léčbou si vystačilo 31,3 % pacientů s epizodou IE komplikovanou vznikem abscesu.

Graf č. 2 Funkční komplikace IE. Srovnání STAU a ostatní mimo STAU



V naší studii nebyl mezi oběma skupinami pozorován rozdíl v rozvoji nově vzniklých epizod městnavého srdečního selhání (MSS) (25,9 % vs 19,4 %, $p=0,45$) (Graf č. 2). Ve skupině epizod MSS, kterou způsobil *S. aureus*, byla nemocniční úmrtnost 42,9 % (3 ze 7). V kontrolní skupině MSS, na které se *S. aureus* nepodílel, byla nemocniční úmrtnost 23,8 % (5 z 21) ($p=0,37$). MSS ve skupině *S. aureus* nejčastěji vzniklo na podkladě kombinované IE aortální a mitrální chlopně (42,9 % všech případů MSS), při IE aortální chlopně jich vzniklo z celkového počtu epizod MSS 28,6 % a při IE mitrální chlopně 14,3 %. U kontrolní skupiny agens mimo *S. aureus* MSS vzniklo nejčastěji na základě IE aortální chlopně (57,1 %), dále pak IE mitrální chlopně v 19 %, při IE postihující více chlopní došlo k 19 % z celkového počtu epizod MSS. Při poruše integrity chlopně (perforace/prolaps cípu) došlo ve skupině *S. aureus* k epizodě MSS v 33,3 % případů v porovnání s kontrolní skupinou bez *S. aureus*, kde k MSS došlo v 30,8 % epizod poruch integrity chlopně ($p=1,00$).

Potenciál způsobit manifestní embolizační epizodu byl signifikantně vyšší na straně infekčních endokarditid, které způsobil *S. aureus* (41,7 % vs 18,5%, $p=0,01$). Embolizace u obou skupin směřovaly nejčastěji do mozku (v 30,6 % ve skupině *S. aureus*, resp. v 9,9 % v kontrolní skupině bez *S. aureus*). Ve skupině *S. aureus* byla pozorována výrazně vyšší

incidence embolizací do mozku ($p=0,01$), v četnosti embolizací do ostatních orgánů rozdíl nebyl (Tabulka č. 1).

Tabulka č. 1 Incidence embolizačních epizod z celkového počtu epizod IE dané skupiny

	Mozek	Ledviny	Slezina	Játra	Končetiny	Věčité tepny	Obratle
Staphylococcus Aureus (n=36)	11/36 (30,6 %)	4/36 (11,1 %)	4/36 (11,1 %)	1/36 (2,8 %)	1/36 (2,8 %)	1/36 (2,8 %)	1/36 (2,8 %)
Ostatní mimo STAU (n=81)	8/81 (9,9 %)	2/81 (2,5 %)	2/81 (2,5 %)	0/81 (0 %)	2/81 (2,5 %)	5/81 (6,2 %)	0/81 (0 %)
p	0,01	0,07	0,07	0,31	1,00	0,67	0,31

Nemocniční úmrtnost byla signifikantně vyšší ve skupině IE způsobených *S. aureus* (33 % vs 12,3 %, $p=0,01$). Úmrtnost pacientů, u kterých došlo k septickým embolizacím do koronárního řečiště, byla 50 % (3/6), ve skupině kde k tomuto nedošlo, byla celková úmrtnost 17,1 % (19/111). Tento rozdíl však nebyl statisticky signifikantní ($p=0,08$).

Užitím logistické regrese, kterou jsme modelovali vztah mezi nemocniční úmrtností a skupinou a embolií současně, jsme zjistili následující. Pacienti ze skupiny *S. aureus* měli 2,7x vyšší riziko nemocniční úmrtnosti ve srovnání se skupinou ostatní původců IE. Pacienti s embolií, nezávisle na druhu původce, měli 4,2x vyšší riziko nemocniční úmrtnosti ve srovnání s pacienty bez embolie. Pacienti ze skupiny *S. aureus* a současně s embolií měli 11,3x vyšší riziko nemocniční úmrtnosti ve srovnání se skupinou ostatních agens mimo *S. aureus* a současně bez embolie (Tabulka č. 2).

Tabulka č. 2 Užití logistické regrese pro nemocniční úmrtnost, skupinu a embolii současně mezi oběma skupinami

	Bazální kategorie	OR (odds ratio)	95% interval spolehlivosti pro OR	p
Skupina	Ostatní mimo STAU	2,7	1,0 – 7,5	0,05
Embolie	ne	4,2	1,5 – 11,7	0,01

Neproukázali jsme vztah mezi délkou vegetace a systémovými embolizacemi ($p=0,43$) (Tabulka č. 3). Počet vyhodnocených vzorků se nelišil ($p=0,52$). Biseriální korelační koeficient byl v tomto případě 0,09 a tudíž ani korelace mezi zmíněnými veličinami nebyla prokázána.

Tabulka č. 3 Vztah mezi délkou vegetace a systémovou embolizací

	Epizody IE se systémovou embolizací	Epizody IE bez systémové embolizace	p
Délka vegetace (průměr)	14,2±8 mm	12,6±6,9 mm	0,43

4.2 Diskuze

Tuto pasáž jsme rozdělili na tři stěžejní části, které jsou věnované strukturním a funkčním komplikacím IE: perianulárnímu šíření infekce během epizod IE, embolizacím a konečně také srdečnímu selhání, které se může rozvinout během epizody IE.

Perianulární šíření infekce

Naše data nepotvrdila předpoklad, že *Staphylococcus aureus* dokáže svou agresivitou snadněji šířit infekci za hranice chlopně. Abscesy byly v jeho skupině pacientů dokumentovány v 16,7 % epizod ve srovnání s 19,8 % epizod způsobenými jinými agens ($p=0,69$). Současně nemůžeme potvrdit fakt, že tvorba abscesu je častější na protetických chlopních. Dle našich výsledků byla afinita infekcí *S. aurea* k protetickým chlopním pouze 16,7 %, ostatní agens způsobovaly abscesy protetických chlopní v 50 % epizod. *S. aureus* tvořil abscesy převážně v oblasti mitrální chlopně (66,7 %), kdežto ostatní agens měly afinitu převážně k chlopni aortální (75 %).

Vlivem systémových tlaků mohou abscesy progredovat do píštělí, které tvoří základ intrakardiálních či perikardiálních zkratů. V jedné sérii pacientů⁷ činila přítomnost aorto-kavitálních píštělí úmrtnost 41 % i přes anamnézu následných chirurgických operací v 87 % případů. Multivariantní analýza ukázala, že faktory spojené se zvýšeným rizikem úmrtí zahrnovaly středně těžké až těžké srdeční selhání, protetickou endokarditidu a nutnost

neodkladného chirurgického zákroku. V niektorých prípadoch progresívnej perianulárnej infekcie zcela narušuje ventrikulo-aortálnu kontinuitu alebo aorto-mitrálnu trigonum. Pretože môžu byť tieto štruktúrne lézie a nitrosrdечní píšťale zprvu dobre tolerované, majú väčšinou katastrofické následky. Tento stav väčšinou vyžaduje urgentný operačný zákrok. V našom souboru pacientů nebola v žiadnej ze sledovaných skupín píšťal dokumentovaná.

Klinické známky svedčiacie pro diagnózu perivalvulárneho šírenia IE jsou nasledujúce: trvalá bakteriémie alebo horečka, opakované embolie, vznik srdečného bloku, srdečného selhání alebo nový patologický šelest^{8,9}. Pouze IE aortálnu chlopně a anamnéza recentného užitia intravenózných drog byly prospektívne identifikované jako nezávislé rizikové faktory vzniku perivalvulárneho abscesu¹⁰. Nově vzniklý atrioventrikulárny blok má 88 % pozitívnu prediktívnu hodnotu na vznik abscesu, ale na druhou stranu nízkou sensitivitou (45 %) ¹¹. Dle našich výsledků formace abscesu príliš nekorelovala s nově vzniklou poruchou atrioventrikulárneho vedenia. Ve skupině S. aureus k tomuto došlo v 33,3 % epizod, u ostatných agens pouze v 25 % epizod.

Malý počet pacientů s perianulárnym šírením infekcie alebo s prítomným intrakardiálnym abscesom môže byť úspešne liečen bez chirurgickej intervencie^{12,13}. Mezi tyto pacienty patří ti, ktorí majú menšie (<1 cm) abscesy a ti, ktorí nemajú komplikácie, jako jsou srdeční blok, echokardiograficky prokázaná progresie abscesu během léčby, chlopnenní dehiscence alebo insuficiencie. Tito pacienti by měli být pečlivě monitorováni pravidelnými TEE; TEE by se měla opakovat 2, 4 a 8 týdnů po ukončení antimikrobiální léčby. V našom souboru se jen mírně lišil průběh pacientů s abscesem vzniklým na podklade infekcie S. aureem a ostatními agens. Polovina pacientů s abscesem při infekci S. aureem zemřela, kdežto v kontrolní skupině byla mortalita pouze 18,8 % (p=0,28).

Operace u pacientů s perivalvulárnym šírením IE směřuje k odstranění samotné infekcie stejně tak jako ke korekci hemodynamických abnormalit. Tyto výkony na postižených chlopních jsou často doprovázeny drenáží abscesových dutin, odstraněním nekrotických tkání či uzavřením fistulózních traktů^{9,15}. Ačkoli je náhrada chlopně obvykle nezbytná, může být provedení samotné operace v případě rozsáhlého zničení perianulárních podpůrných tkání obtížné. Za těchto podmínek je ke zvážení užitia homograftové náhrady, která může být použita k nahrazení jak poškozené aortální chlopně, tak k rekonstrukci poškozené aorty^{16,17}. V našom souboru bylo celých 50 % pacientů s abscesem při infekci jinými agens než S. aureus indikovaných k náhradě postižené chlopně. Ve skupině S. aureus nepodstoupil operaci žádný pacient (p=0,05), což bylo nejspíše způsobeno již výše zmíněným těžkým průběhem a vysokou mortalitou. Je nutno podotknout, že ani chirurgický výkon nezaručuje jistotu

vyřešení IE. Po technické stránce je za to zodpovědný infekcí rozbředlý terén chlopni a srdečního skeletu, což je zásadní limitací této radikální léčby.

Městnavé srdeční selhání

Řada studií během posledních třech desetiletí ukázala, že městnavé srdeční selhání má z komplikací IE největší dopad na celkovou prognózu¹⁸⁻²¹. Středně těžké až těžké městnavé srdeční selhání (MSS) bylo identifikováno jako 1 z 5 základních průvodních znaků, které byly nezávisle spojené s 6 měsíční mortalitou²². Dle našich výsledků se objevily epizody MSS překvapivě častěji ve skupině bez *S. aurea*, nicméně tento rozdíl nebyl statisticky signifikantní ($p=0,45$). Pokud se MSS na podkladě infekce *S. aurea* vyvinulo, byla dokumentována mortalita v 42,9 % epizod v porovnání s kontrolní skupinou bez *S. aurea*, kde k úmrtí došlo v 23,8 % epizod MSS ($p=0,37$).

Dle dostupné literatury se u IE nativních chlopni akutní MSS vyskytuje častěji u infekcí aortální chlopně (29 %), než mitrální (20 %) či trikuspidální (8 %) ^{9,18}. V našem souboru se toto potvrdilo, kdy v obou dvou skupinách docházelo k rozvoji epizod MSS převážně při IE aortálních chlopni, respektive při kombinované aorto-mitrální IE. Míra tolerance MSS je závislá na tom, kterou z chlopni infekce postihuje. Akutní aortální regurgitace se zdá být pacienty nejhůře tolerována v porovnání s akutní trikuspidální regurgitací, kde tomu je právě naopak. Tolerance pro akutní mitrální regurgitaci je střední. MSS se může rozvinout akutně při perforaci nativní chlopně nebo bioprotézy, rupturou infikovaných mitrálních chord, obstrukcí chlopně objemnou vegetací nebo náhlým vznikem intrakardiálních píštělí a protetické dehiscence².

MSS se může také zákeřně rozvinout i přes správně zvolenou antibiotickou léčbu v důsledku rozvoje komorové dysfunkce. Toto, jak se zdá, může být velmi častý a neřídka přehlížený fenomén. V našem souboru se totiž objevily epizody MSS v souvislosti s poruchou integrity chlopně (perforace/prolaps) v obou skupinách pouze v přibližně třetinách epizod (33,3 % u *S. aureus*, resp. 30,8 % u kontrolní skupiny bez *S. aureus*). Nabízí se tedy možnost, že epizody MSS mohou být při IE způsobeny jinou etiologií, například celkově působícím syndromem systémové zánětlivé odpovědi. Sepsa je hlavní příčinou smrti u kriticky nemocných^{23,24}, a to zejména v důsledku multiorgánového selhání. Myokardiální dysfunkce je pak známým projevem tohoto syndromu²⁵⁻²⁷. Snížená ejekční frakce (EF) byla zaznamenána u 25 % pacientů bez přítomnosti šoku²⁸ a u 50 % pacientů s již vyvinutým septickým šokem²⁹ posuzovaná ventrikulograficky a termodiluční metodou. Pokles EF byl

reverzibilní s plnou obnovou srdeční funkce přeživších pacientů 7-10 den. V jiných studiích septického šoku trvajícího 48 hodin mělo 24-44 % pacientů systolickou dysfunkci levé komory^{30,31}. Vývoj septické deprese myokardu může být vysvětlován několika mechanismy. Většina z nich je regulována cytokiny a NO, dalšími příčinami jsou mitochondriální dysfunkce, adrenergní downregulace, myofibrilární dysfunkce či cirkulační změny představované intravaskulární volumovou deplecí a vasodilatací³².

Pacienti, kteří mají vstupně normální funkci levé komory nebo jen mírné MSS, mohou v průběhu léčby zprogredovat až do těžkého MSS a u dvou třetin z těchto pacientů se tak stane v prvním měsíci terapie^{9,18}. Bez ohledu na mechanismus vzniku bývá MSS u konzervativně léčených pacientů předzvěstí vážné prognózy a nejvýznamnějším prediktorem špatné prognózy u chirurgicky léčených pacientů²⁰.

Embolizace

Systémové embolizace se vyskytují v 22 % až 50 % případů IE^{9,33-35}. Emboly nejčastěji cestují do věnčitých tepen, sleziny, ledvin, jater a končetin. Až 65 % příhod však zahrnuje centrální nervový systém, z čehož se v 90 % jedná o embolizaci do arteria cerebri media³⁶. Nicméně autoptické studie uvádějí také vyšší počet embolizací do ostatních orgánů, zejména jde o ledviny (60 %) a slezinu (44 %), což naznačuje, že břišní počítačová tomografie (CT) je důležitou zobrazovací modalitou k detekci periferních orgánových komplikací³⁷⁻³⁹. V naší studii jsme pozorovali signifikantní rozdíl mezi epizodami embolizací obou srovnávaných skupin. Embolizace doprovázely IE způsobenou *S. aureus* v 41,7 % všech epizod oproti pouze 18,5 % ve skupině kontrolní bez *S. aureus* ($p=0,01$). V obou skupinách docházelo nejčastěji k septickým embolizacím do mozku, signifikantně více ve skupině *S. aureus* (30,6 % vs 9,9 %, $p=0,01$). Dalšími častými destinacemi embolizací byly v naší studii ledviny a slezina (u *S. aureus* skupiny obojí shodně v 11,1 % všech epizod IE). Užitím logistické regrese jsme zjistili, že pacienti ze skupiny *S. aureus* měli 2,7x vyšší riziko nemocničního úmrtí ve srovnání se skupinou ostatní mimo *S. aureus*. Pacienti s embolií bez ohledu na druh původce IE měli 4,2x vyšší riziko nemocničního úmrtí ve srovnání s pacienty bez embolie a konečně pacienti ze skupiny *S. aureus* a současně s embolií měli 11,3x vyšší riziko nemocničního úmrtí ve srovnání se skupinou ostatních agens mimo *S. aureus* a současně bez embolie.

Predikce individuálního rizika embolizace je velmi obtížná⁹. Mnoho studií se pokusilo využít echokardiografii k identifikaci vysoce rizikové podskupiny pacientů s IE,

kteří by mohli mít prospěch z časné operace, s cílem zabránění embolizací. Několik studií s TTE prokázalo tendenci k vyššímu riziku embolizace u levostranných vegetací v průměru větších než 1 cm³³. DeCastro a jeho kolegové⁴⁰ srovnali TTE a TEE a zjistili, že ani jedna z technik nebyla užitečná při definování embolického rizika u pacientů s vegetacemi. Ve studii založené na užití TEE³⁴ byly mitrální vegetace s průměrem větším jak 1 cm spojeny s největší četností embolie. Je známo, že mitrální vegetace jakékoliv velikosti jsou spojeny s vyšším rizikem embolizace (25 %) ve srovnání s vegetacemi aortální chlopně (10 %). Nejvyšší embolizační riziko (37 %) bylo pozorováno u podskupiny pacientů s mitrální vegetací připojenou k přednímu cípu chlopně^{41,42}. Naše výsledky jsou s těmito zjištěními v konkordanci, jelikož riziko embolizace bylo v obou dvou skupinách zvýšené, pokud se jednalo o IE mitrální chlopně. Ve skupině *S. aureus* byla mitrální chlopně zastoupená v 46,7 % všech embolizací, ve skupině kontrolní byla mitrální chlopně zastoupená dokonce v 66,7 % všech embolizací. V jiné studii byl vliv velikosti vegetace na embolickém potenciálu závislý na infikujícím agens, kde velké vegetace nezávisle předpovídaly embolické příhody pouze u streptokokových infekcí⁴¹. Naopak, jak již bylo potvrzeno Vilacostou⁴³, stafylokokové nebo plísňové IE jsou spojeny s vysokou frekvencí výskytu embolizace nezávisle na velikosti vegetace.

Zatímco někteří autoři uvádějí zvýšené riziko embolizačních epizod u pacientů s velkými a mobilní vegetacemi^{33,34,43}, jiní zase tuto korelaci nepotvzují^{35,44,45}. Tato diskrepance může být odůvodněna několika limitacemi těchto studií: malý vzorek pacientů^{33,34,44}, použití pouze TTE^{33,44,46}, začlenění embolických epizod ještě před provedením TEE^{34,39}, špatnou standardizací diagnostických kritérií. Zabránit těmto limitacím se pokusila velká multicentrická prospektivní studie posuzující prediktivní hodnotu echokardiografického vyšetření na následné riziko embolie a smrti při IE⁴⁷. Tato studie prokázala, že velikost vegetace více jak 10 mm je prediktorem nových epizod embolizací a úmrtí. Průměrná délka vegetace při infekci STAU byla v naší studii 15,9±8,6 mm ve srovnání s epizodami IE, které byly způsobené ostatními organismy, kde byla průměrná délka vegetací 11,5±5,9 mm. Tento rozdíl byl statisticky signifikantní (p=0,02). Nicméně vztah mezi délkou vegetace a systémovými embolizacemi nebyl prokázán (p=0,43). Biseriální korelační koeficient byl v tomto případě 0,09 a tudíž ani korelace mezi zmíněnými veličinami nebyla prokázána.

Jiný prediktor rizika embolizace než samotná charakteristika vegetace byl středem zájmu další studie⁴⁸. Ta prokázala, že s infekcí spojená zvýšená hladina antifosfolipidových protilátek vede k aktivaci endoteliálních buněk, trombinu a také ke snížení fibrinolýzy. Tato kaskáda pak vedla ke zvýšenému riziku závažných embolizačních příhod. Objektem dalších

studií by tedy mohl být vztah hladiny antifosfolipidových protilátek a infekce *S. aureus*, což by mohlo osvětlit jeho vysoký embolizační potenciál.

5 ANALÝZA B

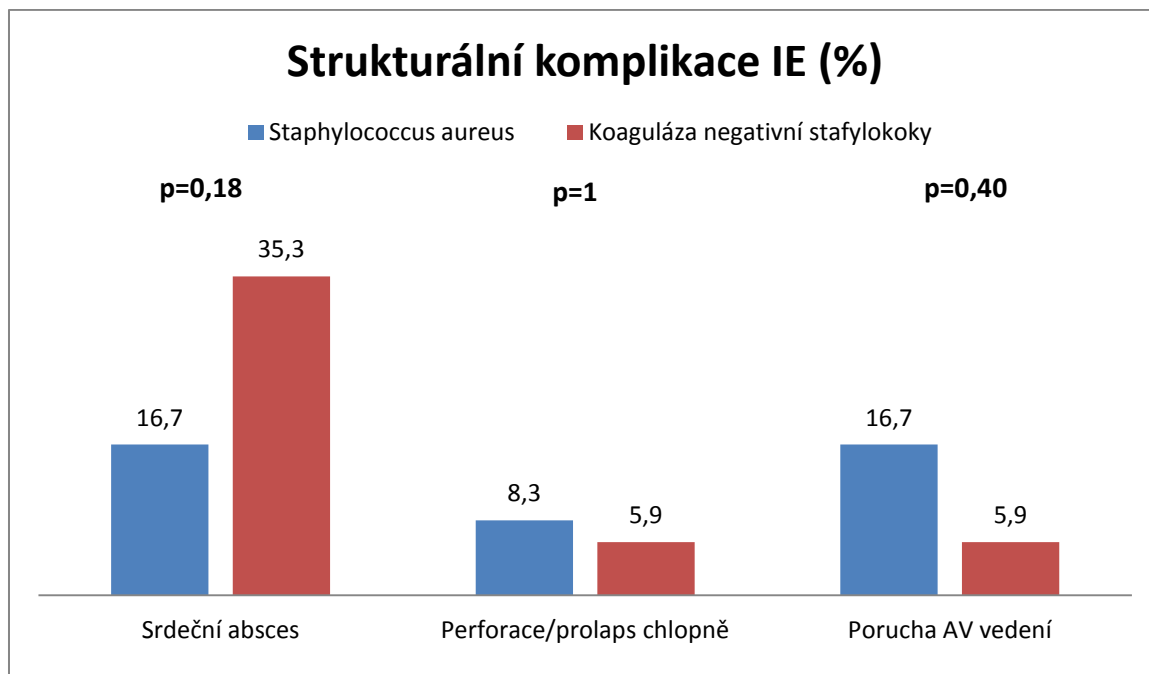
5.1 Srovnání *Staphylococcus aureus* a koaguláza negativní stafylokoky

5.1.1 Výsledky

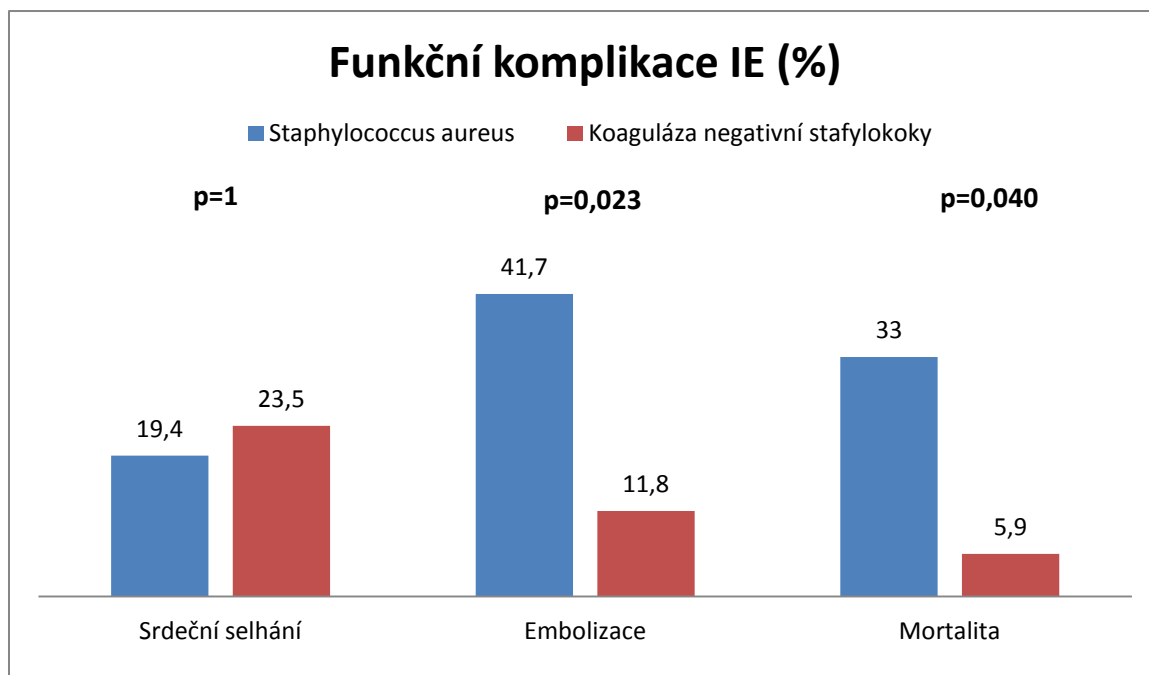
KNS způsobovaly oproti kontrolní skupině STAU více než dvakrát větší počet abscesů (35,3 % vs 16,7 %), což ale nebylo statisticky signifikantní ($p=0,18$). Všechny abscesy u KNS IE vznikly v souvislosti s protetickou IE. Nově vzniklá porucha AV vedení byla dokumentována v 16,7 %, resp. 5,9 % epizod ($p=0,40$). Perforace či prolaps chlopně doprovázel infekce KNS v 5,9 % všech epizod (jednalo se o jednu perforaci chlopně) oproti 8,3 % epizod IE způsobenými STAU ($p=1$) (Graf č. 3).

Srdeční selhání bylo v obou skupinách dokumentováno přibližně stejně často (23,5 % vs 19,4 %, $p=1$). Počet embolizací byl signifikantně vyšší ve skupině STAU (41,7 % vs 11,8 %, $p=0,02$), stejně tak jako celková nemocniční úmrtnost (33 % vs 5,9 %, $p=0,04$) (Graf č. 4).

Graf č. 3 Strukturální komplikace IE. Srovnání STAU a KNS



Graf č. 4 Funkční komplikace IE. Srovnání STAU a KNS



5.1.2 Diskuze

KNS jsou jedním z nejčastějších původců protetických endokarditid⁴⁹, jejich role při vzniku endokarditid nativních chlopní je však také dobře dokumentována^{50,51}. V našem souboru způsobily KNS IE protetických materiálů (chlopně, implantabilní přístroje) v 58,8 % epizod. Protetické IE, zejména pokud se objeví do 12 měsíců po operaci aortální chlopně, jsou často komplikovány vznikem perivalvulárních a myokardiálních abscesů⁵². Ve studii Vivian Chu a kolektivu⁵³ byl vznik intrakardiálního abscesu dokumentován až v 50 % epizod časných IE protetických chlopní způsobených KNS. Časná KNS endokarditida měla v této studii podobný výskyt epizod městnavého srdečního selhání (MSS) a abscesů, avšak mortalita časných epizod IE byla pozorována v 17 % ve srovnání s 30 % u pozdních epizod IE. Naše výsledky potvrzují vysokou schopnost KNS tvořit nitrosrdeční abscesy (v 35,3 % epizod), nicméně v porovnání s epizodami tvořenými *S. aureus* tento rozdíl nedosáhl statistické significance (p=0,18). Musíme však podotknout jeden zajímavý fakt, a to že všechny epizody abscesů u KNS vznikly při protetické endokarditidě.

Stejná autorka publikovala studii⁵¹, ve které se zaměřila pouze na epizody IE nativních chlopní způsobené KNS. Z 1504 pacientů s IE nativních chlopní tvořily KNS 6,6 %, což přibližně odpovídá výsledkům ostatních studií, kde KNS čítaly cca 5 % všech epizod IE nativních chlopní^{54,55}. Zajímavým výstupem této studie bylo zjištění, že epizody IE nativních chlopní způsobené KNS byly doprovázeny signifikantně vyšším zastoupením vzniku abscesu

proti skupině IE způsobené *Staphylococcus aureus* ($p=0,04$). Zatím byl tento fakt uznáván pouze u protetických endokarditid. Epizody MSS byly v obou skupinách podobné ($p=0,18$), embolické epizody byly signifikantně častější ve skupině *S. aureus* ($p=0,001$).

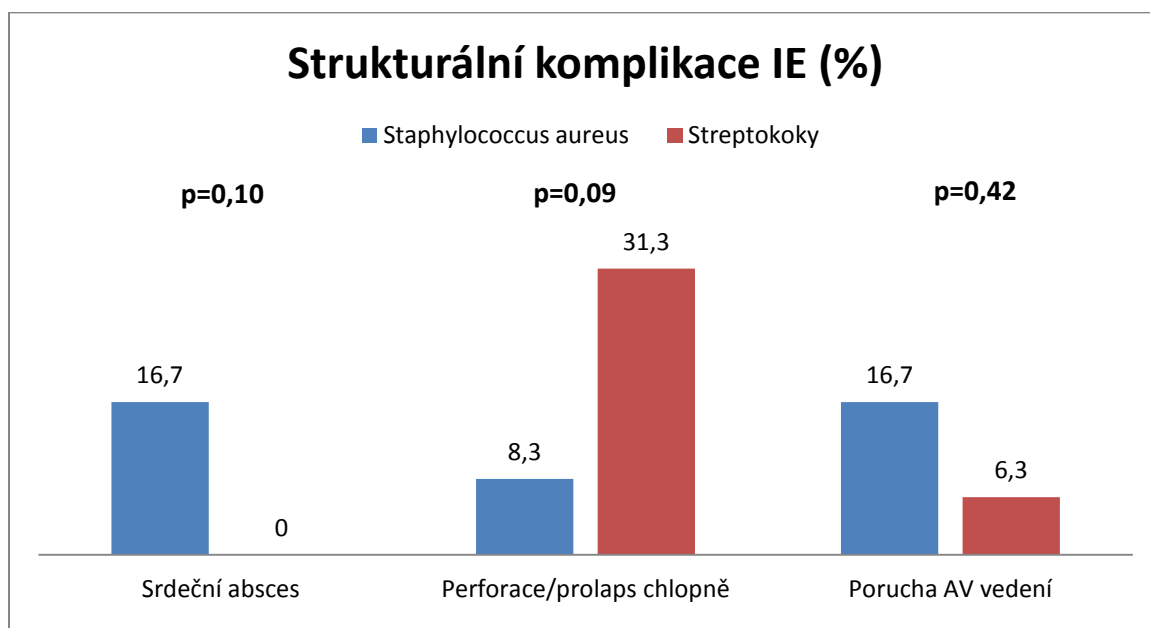
Srdeční selhání se v naší kohortě objevilo téměř u čtvrtiny pacientů, což je ve srovnání s ostatními studiemi poměrně nízké číslo. Dle výsledků u obou skupin nebyl signifikantní rozdíl ve schopnosti vyvinout MSS ($p=1$). Pozorovali jsme extrémní rozdíl mezi oběma skupinami stran schopnosti produkce systémových embolů ve prospěch *S. aureus* ($p=0,02$). Nemocniční úmrtnost byla ve skupině KNS pouhých 5,9 %, jiná studie ⁵⁶ uvádí mortalitu KNS IE nativních chlopní až 19 %. Na takto nízké úmrtnosti v našem souboru se mohl podílet nízký počet embolizací a epizod MSS. Závěrem lze říci, že nemocniční úmrtnost byla v naší studii signifikantně vyšší ve skupině *S. aureus* ($p=0,04$).

5.2 Srovnání *Staphylococcus aureus* a streptokoků

5.2.1 Výsledky

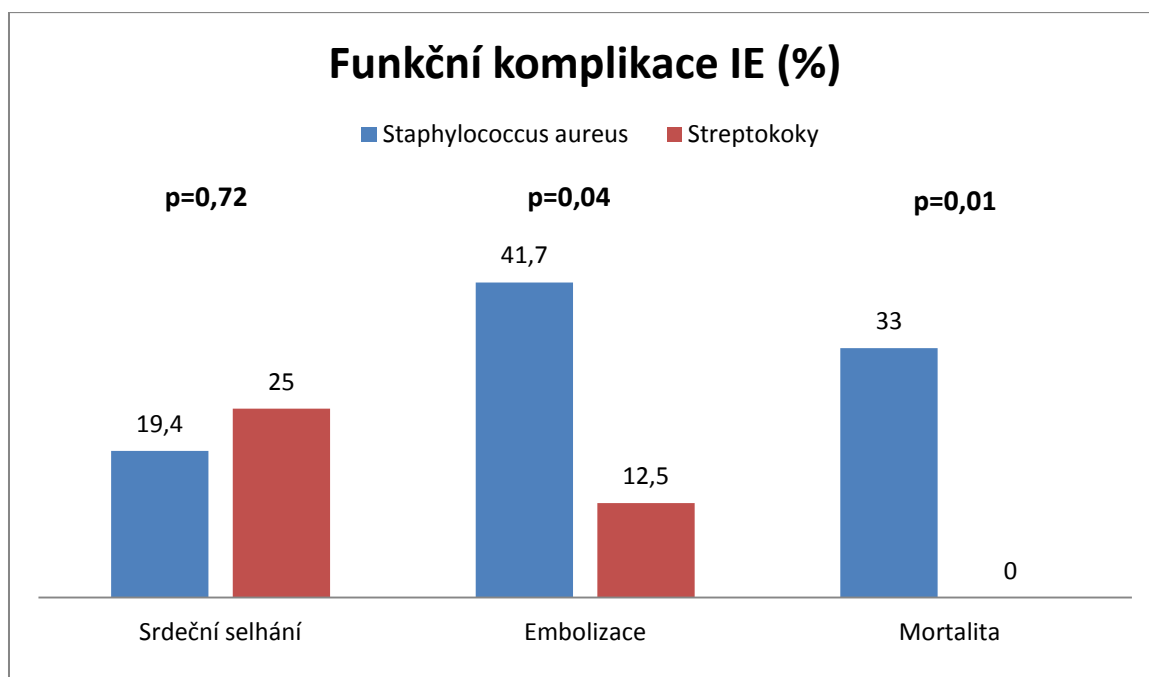
Streptokoky nezpůsobily ani v jednom případě vznik intrakardiálního abscesu v porovnání se skupinou *S. aureus*. Tento nálezný byl však bez statistické signifikance (16,7 % vs 0 %, $p=0,10$). V nově vzniklých poruchách AV vedení či ve schopnosti narušit integritu chlopně nebyl u obou skupin sledován významný rozdíl ($p=0,42$, resp. $p=0,09$) (Graf č. 5). Ve skupině streptokoků se při poruše integrity chlopně jednalo o dvě epizody perforací chlopně a tři epizody chlopních prolapsů.

Graf č. 5 Strukturální komplikace IE. Srovnání STAU a streptokoků



Epizody srdečního selhání byly evidovány v 25 %, resp. v 19,4 % epizod ($p=0,72$). Embolizační potenciál byl signifikantně vyšší ve skupině *Staphylococcus aureus* (41,7 % vs 12,5 %, $p=0,04$). Nízká virulence streptokokových endokarditid v naší kohortě byla spojena s nulovou nemocniční mortalitou oproti 33 % nemocniční mortalitě ve skupině STAU ($p=0,01$) (Graf č. 6).

Graf č. 6 Funkční komplikace IE. Srovnání STAU a streptokoků



5.2.2 Diskuze

V předantibiotické a časně antibiotické éře byly streptokoky nejčastější příčinou IE, kdy zodpovídaly až za 80 % případů⁵⁷. Jejich relativní význam se v průběhu let snížil v důsledku ústupu revmatické karditidy, lepší ústní a zubní péče, účinnější profylaxe a sníženého výskytu streptokokových bakteriemií^{58,59}.

Ačkoli streptokokové a STAU IE sdílejí stejná primární místa infekce, jejich patogeneze a klinické projevy jsou rozdílné. Streptokoky většinou postihují chlopně s již preexistující endoteliální lézí, naproti tomu *S. aureus* kolonizuje buď poškozený endotel, nebo napadá fyzicky neporušené endotelové buňky⁶⁰.

Četnost případů IE způsobených streptokoky byl v naší studii 14 % epizod, což je podobné zastoupení, které se nyní uvádí v literatuře⁵¹. V našem srovnání zaujal především vysoký počet poruch integrity chlopenního aparátu ve streptokokové skupině (31,3 %), což může vycházet z toho, že nízká virulence se subakutním průběhem na počátku vede

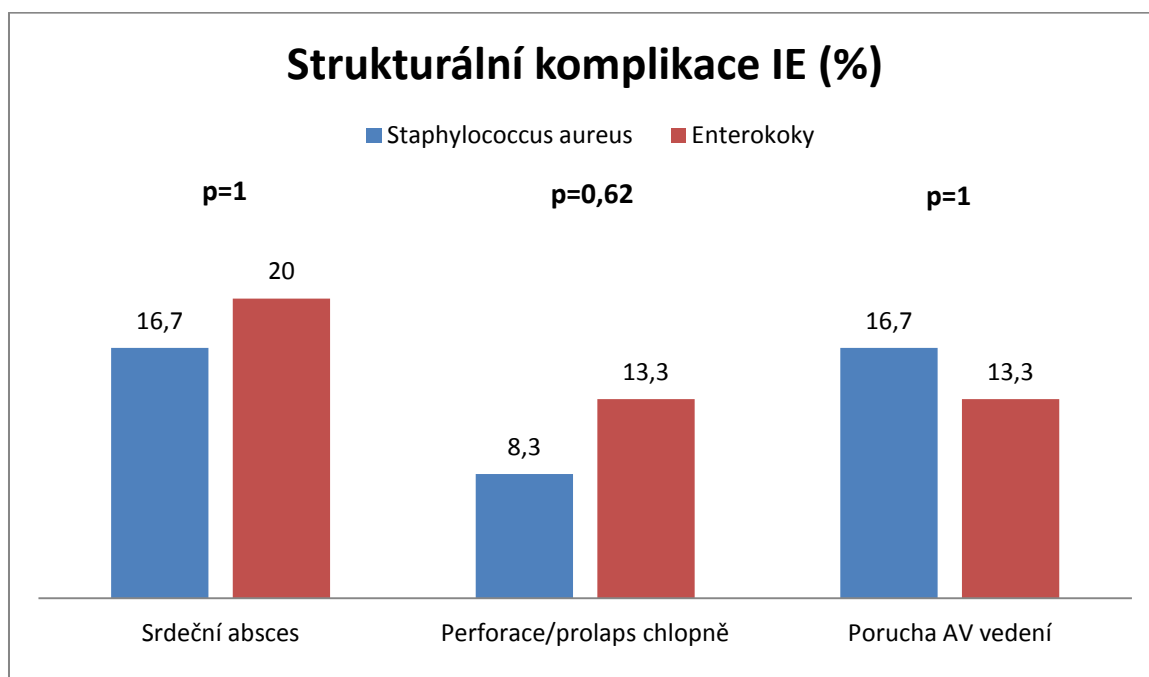
k oddálení diagnózy a tím podporuje vznik poruch chlopní integrity, což odpovídá našim výsledkům. Streptokoky současně vykazují lepší odpověď na léčbu, což snižuje nástup závažných projevů endokarditidy jako je vznik srdečního abscesu (0 %), embolizace (12,5 %) a celkové nemocniční úmrtnosti (0 %).

5.3 Srovnání *Staphylococcus aureus* a enterokoků

5.3.1 Výsledky

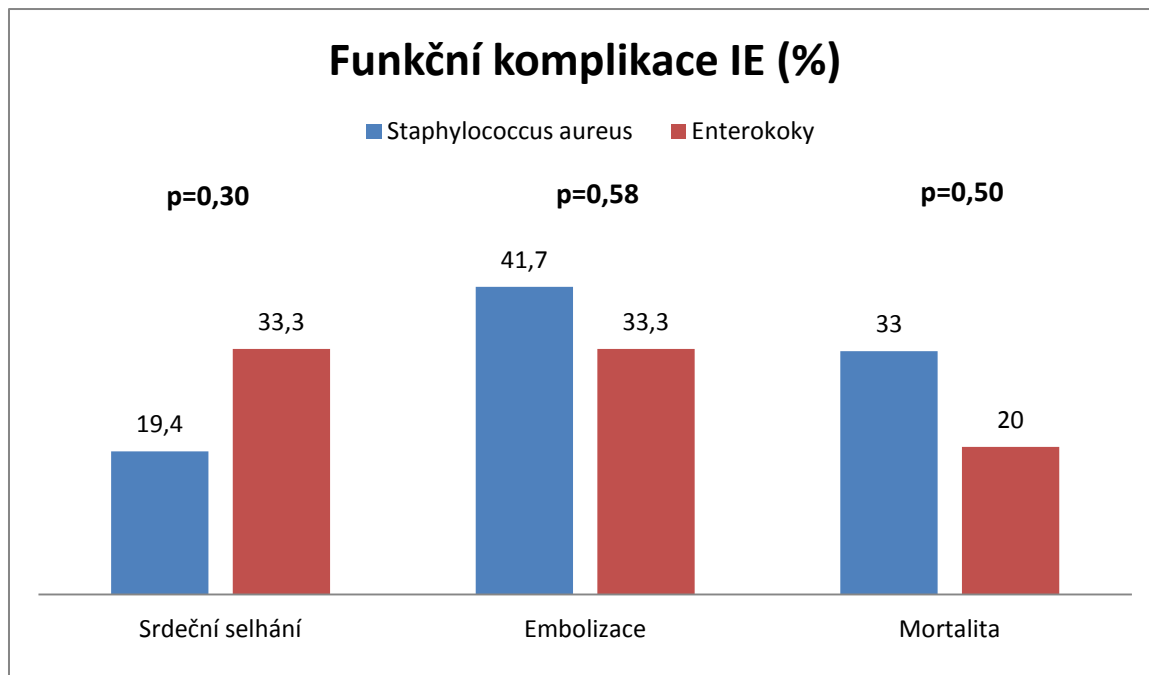
IE způsobená enterokoky nezapříčinila častější vznik srdečních abscesů (20 % vs 16,7 %, $p=1$) či porušení integrity chlopně (perforace/prolaps) (13,3 % vs 8,3%, $p=0,62$). Ve skupině enterokoků se jednalo o jednu epizodu perforace a jednu epizodu prolapsu chlopně. Nově vzniklé poruchy AV vedení byly v obou skupinách vidět přibližně stejně často (16,7 % vs 13,3 %, $p=1$) (Graf č. 7).

Graf č. 7 Strukturální komplikace IE. Srovnání STAU a enterokoků



Ani v jedné ze sledovaných funkčních komplikací IE nebyl mezi oběma skupinami sledován významný rozdíl v rozvoji: srdečního selhání ($p=0,30$), v embolizačním potenciálu ($p=0,58$) či nemocniční úmrtnosti ($p=0,50$) (Graf č. 8).

Graf č. 8 Funkční komplikace IE. Srovnání STAU a enterokoků



5.3.2 Diskuze

Enterokoky představují po streptokokích a stafylokokích třetí nejčastější příčinnou agens infekční endokarditidy a jsou zodpovědné za 5 % až 20 % všech případů endokarditidy ^{61,62}.

Srdeční selhání bylo v dřívějších studiích hlášeno u 16 % až 26 % pacientů ^{63,64}, v nejrecentnější studii dokonce v 46 % všech případů ⁶⁵. Tato studie proti sobě postavila 107 epizod IE způsobených enterokoky proti 314 epizodám IE při infekci *Staphylococcus aureus*. Systémové embolizace byly dokumentovány signifikantně více při infekci *Staphylococcus aureus* ($p < 0,0001$). V přítomnosti srdečního selhání nebyl v obou skupinách signifikantní rozdíl ($p = 0,69$). Přítomnost srdečních abscesů, poruch integrity chlopní či nově vzniklých poruch rytmu nebyla v této studii hodnocena.

Virulence enterokoků se v naší studii blížila, jako jediná ze všech vybraných agens, *S. aureus*. V žádné se sledovaných strukturních či funkčních proměnných, které jsme sledovali, nebyl mezi oběma skupinami signifikantní rozdíl. Zajímavostí bylo, že jediné dvě AV blokády III.stupně ve studii vznikly v souvislosti s enterokokovou infekcí. Počet septických embolizací v této skupině byl poměrně vysoký (33,3 %).

Úmrtnost enterokokových endokarditid se za poslední tři dekády příliš nemění a zůstává vysoká - 9-47 % v letech 1970 až 1980 a 11-35 % v posledních letech ⁶⁵. Důvody

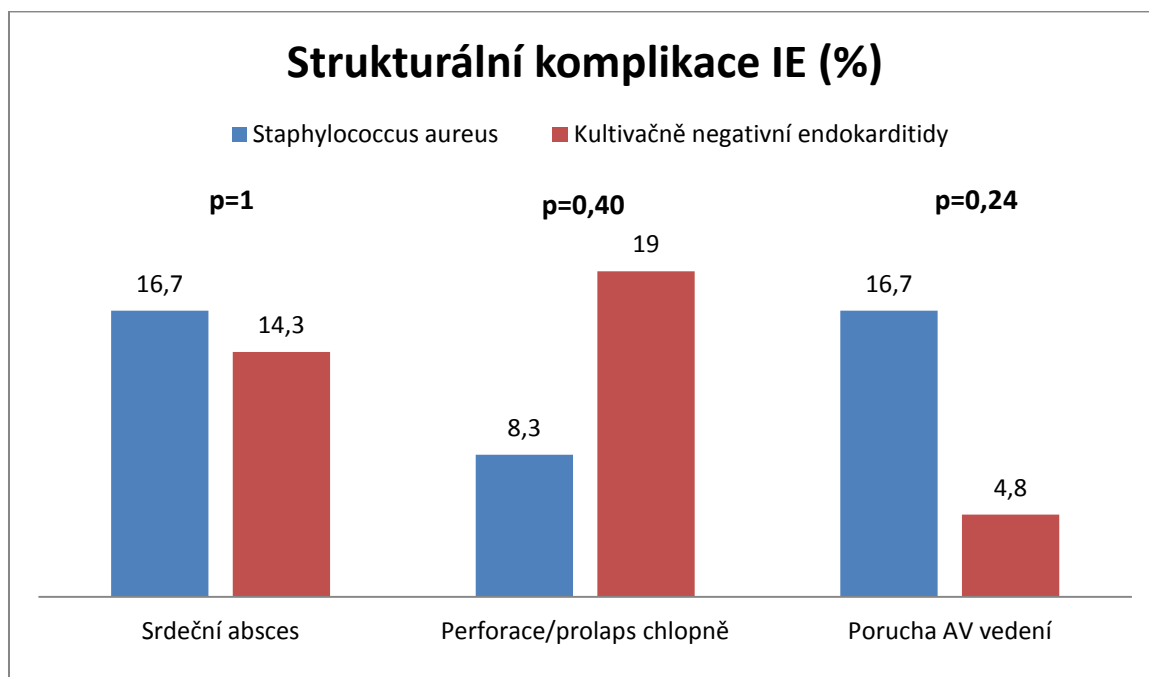
nedostatečného zlepšení prognózy nejsou známy. Enterokoková mortalita byla v našem souboru 20 %.

5.4 Srovnání *Staphylococcus aureus* a kultivačně negativní IE

5.4.1 Výsledky

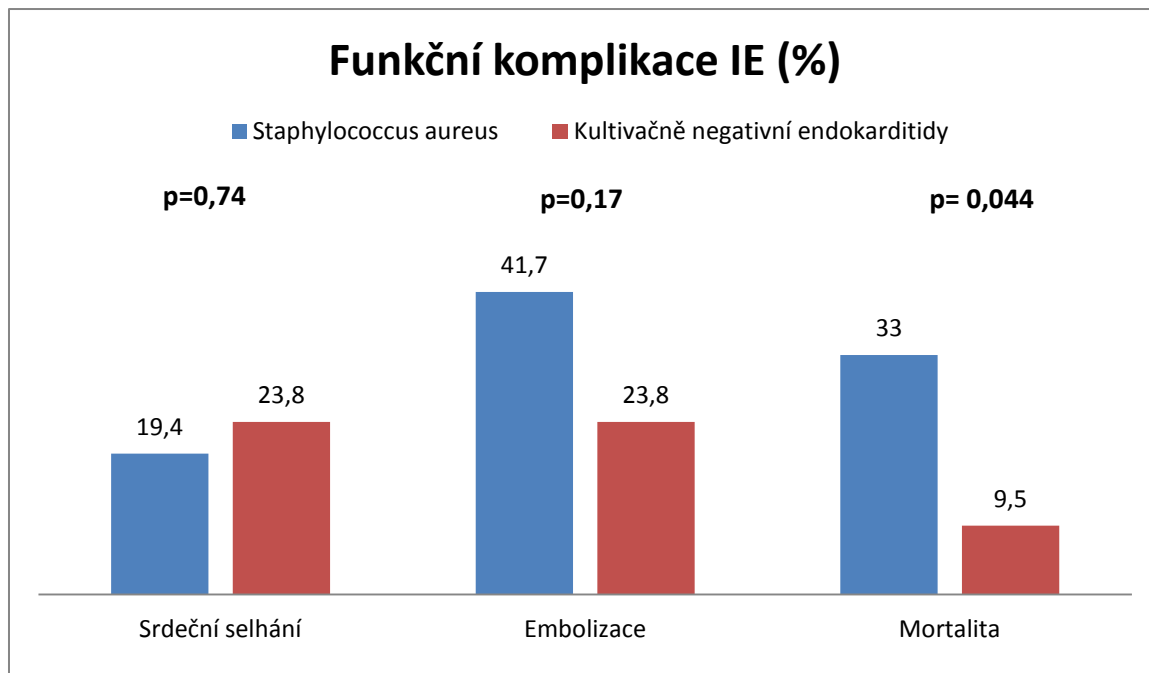
Srdeční abscesy byly u obou sledovaných skupin přítomné v podobné míře (16,7 % vs 14,3 %, $p=1$). Četnost perforace/prolapsu chlopně se v obou skupinách také významně nelišila (19 % vs 8,3 %, $p=0,40$). Ve skupině KNE se jednalo o dvě epizody perforací chlopně a dvě epizody chlopních prolapsů. Poruchy vedení ve smyslu rozvoje nové AV blokády byly častěji pozorovány ve skupině STAU, nicméně toto bylo bez statistické signifikance (16,7 % vs 4,8 %, $p=0,24$) (Graf č. 9).

Graf č. 9 Strukturální komplikace IE. Srovnání STAU a KNE



V incidenci srdečního selhání nebyl v obou sledovaných skupinách rozdíl (23,8 % vs 19,4 %, $p=0,74$). Embolizace byly ve skupině KNE pozorovány ve 23,8 % epizod v porovnání s 41,7 % epizod u STAU, opět bez statistické významnosti ($p=0,17$). Mortalita STAU IE byla signifikantně vyšší oproti kontrolní skupině (33 % vs 9,5 %, $p=0,04$) (Graf č. 10).

Graf č. 10 Funkční komplikace IE. Srovnání STAU a KNE



5.4.2 Diskuze

Existují 3 hlavní důvody, proč jsou u pacientů s IE negativní hemokultury: kauzální mikroorganismus má pomalý růst (*Propionibacterium acnes*, atd.) nebo vyžaduje speciální kultivační metody (*Coxiella*, *Bartonella*, *Tropheryma whipplei*, atd.) nebo se jedná o plísňovou endokarditidu (*Aspergillus*, atd.). Poslední a dle dostupné literatury⁶⁶⁻⁶⁸ asi nejpravděpodobnější příčinou je však podávání antibiotik před odběrem krve na kultivaci. V naší kohortě tvořily KNE 18 % všech epizod.

Dle výsledků předchozích publikací^{66,69,70} byla IE s negativními hemokulturami spojená s vyšším výskytem perianulárních komplikací, srdečního selhání a vyšší nemocniční mortalitou. Naše výsledky toto nepotvrzují, data však signalizují mírně vyšší výskyt poruch chlopenní integrity ve skupině kultivačně negativních endokarditid v porovnání s infekcemi způsobenými *Staphylococcem aureum* (19 % vs 8,3 %), což by mohlo být způsobeno oddálením nasazení vhodné léčby při neznalosti etiologického agens. Četnost MSS měly obě dvě skupiny podobnou ($p=0,74$). U skupiny KNE byl pozorován nižší embolizační potenciál než u STAU IE, nicméně bez statistické významnosti ($p=0,17$). Nemocniční úmrtnost byla ve skupině KNE signifikantně nižší než u endokarditid způsobených STAU ($p=0,04$). I přes tyto poměrně pozitivní výsledky zaslouží skupina KNE další sledování.

6 ZÁVĚRY

Infekční endokarditida je onemocnění s četným výskytem komplikací a vysokou mortalitou. Navzdory této skutečnosti je v naší zemi tomuto tématu věnováno stále málo pozornosti. Nejčastějším a nejobávanějším původcem epizod infekční endokarditidy (IE) je *Staphylococcus aureus*. Práci zabývajících se převážně strukturálními a funkčními dopady této virulentní bakterie na průběh samotného onemocnění je celosvětově málo, v naší zemi komplexnější informace o tomto vztahu zcela chybí. Porovnali jsme patofyziologické dopady IE způsobené *S. aureus* s ostatními infekčními agens.

Staphylococcus aureus způsoboval signifikantně více septických embolizací než ostatní původci IE ($p=0,01$). Mezi *S. aureus* a ostatními původci IE nebyl zjištěn signifikantní rozdíl ve tvorbě abscesů, nově vzniklých epizodách srdečního selhání, poruchách AV vedení či poruchách integrity chlopně během epizody IE.

Ze všech proměnných byly jedinými prediktory nemocničního úmrtí embolizace a *S. aureus* jako původce. Pacienti ze skupiny *S. aureus* měli 2,7x vyšší riziko nemocničního úmrtí ve srovnání se skupinou ostatních původců. Pacienti s embolií bez ohledu na druh původce měli 4,2x vyšší riziko nemocničního úmrtí ve srovnání s pacienty bez embolie a konečně pacienti ze skupiny *S. aureus* a současně s embolií měli 11,3x vyšší riziko nemocničního úmrtí ve srovnání se skupinou ostatních agens a současně bez embolie. Neprokázáli jsme vztah mezi délkou vegetace a systémovými embolizacemi ($p=0,43$).

7 POUŽITÁ LITERATURA

1. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. ESC guidelines. *Eur Heart J* 2004; 25: 1-37.
2. Beneš J, Gregor P, Mokráček A. Infekční endokarditida. Doporučené postupy diagnostiky, léčby, dispenzarizace a profylaxe. *Cor Vasa* 2007; 11(suppl): 106–120.
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. *J Chemother.* 2007 Apr;19(2):198-202.
4. Krecki R, Drozd J, Ibata G, et al. Clinical profile, prognosis and treatment of patients with infective endocarditis - a 14-year follow-up study. *Pol Arch Med Wewn.* 2007 Nov-Dec;117(11-12):512-20.
5. Krcmery V, Gogová M, Ondrusová A, et al. Etiology and risk factors of 339 cases of infective endocarditis: report from a 10-year national prospective survey in the Slovak Republic. *J Chemother.* 2003 Dec;15(6):579-83.
6. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA.* 2002 Jul 3;288(1):75-81.
7. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, et al. Aorto-cavitary Fistula in Endocarditis Working Group. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J.* 2005; 26: 288–297.
8. Carpenter JL. Perivalvular extension of infection in patients with infectious endocarditis. *Rev Infect Dis.* 1991; 13: 127–138.
9. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis. Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. *AHA scientific statement Circulation* 2005; 111: e394-e433.
10. 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: 1273–1279.
11. 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. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18: 663–667.

12. Kunis RL, Sherrid MV, McCabe JB, Grieco MH, Dwyer EM Jr. Successful medical therapy of mitral annular abscess complicating infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7: 953–955.
13. Vlessis AA, Hovaguimian H, Jaggars J, Ahmad A, Starr A. Infective endocarditis: ten-year review of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61: 1217–1222.
14. Vlessis AA, Hovaguimian H, Jaggars J, Ahmad A, Starr A. Infective endocarditis: ten-year review of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg.* 1996; 61: 1217–1222.
15. Mullany CJ, Chua YL, Schaff HV, et al. Early and late survival after surgical treatment of culture-positive active endocarditis. *Mayo Clin Proc.* 1995; 70: 517–525.
16. Glazier JJ, Verwilghen J, Donaldson RM, Ross DN. Treatment of complicated prosthetic aortic valve endocarditis with annular abscess formation by homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17: 1177–1182.
17. Ross D. Allograft root replacement for prosthetic endocarditis. *J Card Surg.* 1990; 5: 68–72.
18. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines: assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiol Clin.* 2003; 21: 273–282.
19. Mills J, Utley J, Abbott J. Heart failure in infective endocarditis: predisposing factors, course and treatment. *Chest.* 1974; 66: 151–157.
20. Stinson EB. Surgical treatment of infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1979; 22: 145–168.
21. Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA.* 2003; 290: 3207–3214.
22. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA.* 2003; 289: 1933–1940.
23. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003; 348:138–150.
24. Annane D, Bellissant E, Cavillon JM. Septic shock. *Lancet.* 2005; 365:63–78.
25. Court O, Kumar A, Parrillo JE, et al. Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2002; 6:500–507.
26. Levy RJ, Deutschman CS. Evaluating myocardial depression in sepsis. *Shock.* 2004; 22:1–10.

27. Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock. A heart story since the 1960s. *Intensive Care Med.* 2006; 32:799–807.
28. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ. An assessment of myocardial function in human sepsis utilizing ECG gated cardiac scintigraphy. *Chest.* 1981; 80:579–586.
29. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med.* 1984; 100:483–490.
30. Morelli A, De Castro S, Teboul J-L, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.* 2005; 31:638–644.
31. Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med.* 1997; 23:553–560.
32. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med.* 2007 Jun;35(6):1599-608.
33. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 18: 1191–1199.
34. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 14: 631–638.
35. Lutas EM, Roberts RB, Devereux RB, Prieto LM. Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. *Am Heart J.* 1986; 112: 107–113.
36. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 2781–2787.
37. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of Infective Endocarditis of European society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2009, doi:10.1093/eurheartj/ehp285.
38. Anguera I, Del Rio A, Moreno A, Parè C, Mestres CA, Miro' JM. Complications of native and prosthetic valve infective endocarditis: Update in 2006. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2006; 8(4): 280-288.
39. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1069-1076.

40. DeCastro 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. *Am J Cardiol.* 1997; 80: 1030–1034.
41. Erbel R, Rohmann S, Drexler M, et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transoesophageal approach: a prospective study. *Eur Heart J.* 1988; 9: 43–53.
42. Konstadt SN, Louie EK, Shore-Lesserson L, Black S, Scanlon P. The effects of loading changes on intraoperative Doppler assessment of mitral regurgitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1994; 8: 19–23.
43. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1489–1495.
44. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliencio CP, Guiliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med.* 1991; 114: 635–640.
45. Jaffe WM, Morgan DE, Pearlman AS, Otto CM. Infective endocarditis, 1983–1988: echocardiographic findings and factors influencing morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15: 1227–1233.
46. Heinle S, Wilderman N, Harrison JK, Waugh R, Bashore T, Nicely LM, Durack D, Kisslo J. Value of transthoracic echocardiography in predicting embolic events in active infective endocarditis: Duke Endocarditis Service. *Am J Cardiol.* 1994; 74: 799–801.
47. 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 Jul 5;112(1):69-75.
48. Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J, Darius H. The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 1365–1371.
49. Baddour LM, Wilson WR. Chapter 75: Prosthetic valve endocarditis and cardiovascular device-related infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone; 2005: 1022–1044.

50. Arber N, Militianu A, Ben Yehuda A, Krivoy N, Pinkhas J, Sidi Y. Native valve *Staphylococcus epidermidis* endocarditis: report of seven cases and review of the literature. *Am J Med.* 1991; 90: 758–762.
51. Chu VH, Cabell CH, Abrutyn E et al. International Collaboration on Endocarditis Merged Database Study Group. Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: report of 99 episodes from the International Collaboration of Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 1527–1530.
52. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, Wateraux CM, Buckley MJ. Prosthetic valve endocarditis: analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986; 92: 776–783.
53. Chu VH, Miro JM, Hoen B, et al. Coagulase-negative staphylococcal prosthetic valve endocarditis - a contemporary update based on the International Collaboration on Endocarditis: prospective cohort study. *Heart.* 2009 Apr;95(7):570-6. doi: 10.1136/hrt.2008.152975.
54. Huebner J, Goldmann DA. Coagulase-negative staphylococci: role as pathogens. *Annu Rev Med* 1999; 50:223–36.
55. Rupp ME, Archer GL. Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis* 1994; 19:231–43.
56. Dekam MJ, Depta JP, Lincoff AM. A rare complication of infective endocarditis. *Cleve Clin J Med.* 2010 May;77(5):296-7. doi: 10.3949/ccjm.77a.09114.
57. Garvey GJ, Neu HC. Infective endocarditis - an evolving disease. A review of endocarditis at Columbia-Presbyterian Medical Center, 1968–1973. *Medicine (Baltimore).* 1978; 57:105–127.
58. Cartón JA, Maradona JA, Asensi V. Endocarditis sobre válvula natural producidas por *Staphylococcus aureus* y estreptococos. Estudio comparativo. *Rev Clin Esp.* 1995;195:744-51.
59. López J, San Román JA, Revilla A. Clinical, echocardiographic and prognostic profile of *Streptococcus viridans* left-sided endocarditis. *Rev Esp Cardiol.* 2005 Feb;58(2):153-8.
60. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002 Jun;16(2):297-318.
61. Pelletier LL Jr, Petersdorf RG. Infective endocarditis: a review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. *Medicine (Baltimore).* 1977;56:287–313.

62. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med.* 2002;162:90–94.
63. Herzstein J, Ryan JL, Mangi RJ, et al. Optimal therapy for enterococcal endocarditis. *Am J Med.* 1984;76:186–191.
64. Megran DW. Enterococcal Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 1992;15:63–71.
65. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, et al. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med.* 2005 Jul;118(7):759-66.
66. Horacio Casabe J, Deschle H, Cortes C, et al. Predictores de mortalidad hospitalaria en 186 episodios de endocarditis infecciosa activa en un centro de tercer nivel (1992-2001). *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:578–85.
67. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med.* 2001;345:1318–30.
68. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis.* 1995;20:501–6.
69. Cannady Jr PB, Sanford JP. Negative blood cultures in infective endocarditis: a review. *South Med J.* 1976;69:1420–4.
70. Ferrera C, Vilacosta I, Fernández C. Reassessment of blood culture-negative endocarditis: its profile is similar to that of blood culture-positive endocarditis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012 Oct;65(10):891-900.

PUBLIKACE AUTORA

1. publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

a) s impact factorem

1) Pazdernik M, Baddour LM, Pelouch R. Infective endocarditis in the Czech Republic: eight years of experience at one of the country's largest medical centers. J Heart Valve Dis. 2009 Jul;18(4):395-400. **IF 1,033**

2) Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, Schultz JC, Thomas JM, Lahr BD, Bachuwar A, Pazdernik M, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Mayo Clin Proc. 2010 May;85(5):422-6. doi: 10.4065/mcp.2009.0585. Erratum in: Mayo Clin Proc. 2010 Aug;85(8):772. **IF 5,712**

b) bez impact factoru- žádné

2. publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

a) s impact factorem- žádné

b) bez impact factoru

1) Pazdernik M, Kautzner J, Koudelkova E, Sochman J, Baddour LM. Perimyocarditis Due to Yersinia enterocolitica in an Adult. Infectious Disease in Clinical Practice 04/2011; 19(3):232-233.