

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta

Disertační práce

Michal Pazderník

Praha, 2013

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Fyziologie a Patofyziologie člověka



MUDr. Michal Pazderník

Strukturální a funkční dopady infekční endokarditidy

Infekční endokarditida

Structural and functional impacts of infective endocarditis

Infective endocarditis

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Jan Šochman, CSc.

Praha, 2013

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 18. 10. 2013

MICHAL PAZDERNÍK

Podpis

Identifikační záznam:

PAZDERNÍK, Michal. Strukturální a funkční dopady infekční endokarditidy. [Structural and functional impacts of infective endocarditis]. Praha, 2013. 81s., 0 příl. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika kardiologie / Institut Klinické a experimentální medicíny (IKEM). 1. LF UK 2013. Šochman, Jan.

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 nejhorsím 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	AKTUÁLNÍ STAV POZNÁNÍ	2
2.1	Definice a patogeneze	2
2.2	Klasifikace a terminologie.....	4
2.3	Epidemiologie	6
2.4	Predispozice.....	6
2.5	Diagnóza	7
2.5.1	Klinická diagnóza	7
2.5.2	Echokardiografie.....	9
2.5.3	Mikrobiologická diagnostika.....	11
2.6	Diagnostická kritéria	12
2.7	Etiologie	15
2.8	Léčba.....	18
2.9	Profylaxe a prevence IE	20
3	VÝZKUMNÁ ČÁST.....	22
3.1	Hypotéza a cíle práce	22
3.2	Metodika práce	22
3.3	Statistická analýza souboru	25
3.4	Definice.....	26
3.5	Analýza A	27
3.5.1	Základní východiska.....	27
3.5.2	Výsledky.....	28
3.5.3	Diskuze.....	35
3.6	Analýza B	45
3.6.1	Základní východiska.....	45
3.6.2	Srovnání Staphylococcus aureus a koaguláza negativní stafylokoky	46
3.6.2.1	Výsledky.....	46
3.6.2.2	Diskuze.....	48
3.6.3	Srovnání Staphylococcus aureus a streptokoky	50
3.6.3.1	Výsledky.....	50
3.6.3.2	Diskuze.....	52
3.6.4	Srovnání Staphylococcus aureus a enterokoky	53

3.6.4.1	Výsledky.....	53
3.6.4.2	Diskuze.....	55
3.6.5.	Srovnání Staphylococcus aureus a kultivačně negativní IE	57
3.6.5.1	Výsledky.....	57
3.6.5.2	Diskuze.....	59
4	ZÁVĚR	61
5	PODĚKOVÁNÍ.....	62
6	LITERATURA.....	63
7	PUBLIKACE AUTORA	76
7.1	V časopise s impakt faktorem.....	76
7.2	V časopise bez impakt faktoru	76
7.2	Sdělení a abstrakta na mezinárodních konferencích	76
8	SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ	78
9	SEZNAM ZKRATEK.....	80

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 chlopečů, 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 *Staphylococcus aureus* 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 AKTUÁLNÍ STAV POZNÁNÍ

2.1 Definice a patogeneze

Infekční endokarditida (IE) je onemocnění vyvolané různými druhy mikroorganismů, postihující endoteliální výstelku srdce. Srdeční chlopně jsou tímto procesem postiženy nejčastěji, již méně se infekce vyvíjí také na jiných místech. Jako například na nízkotlaké straně defektu septa komor, na chordae tendinae či na nástěnném endokardu, který byl postižen aberantním proudem krve nebo intrakardiálním cizím tělesem (protézy, konduity, transvenózní stimulační elektrody).

Základním morfologickým projevem nemoci je vegetace – útvar složený z fibrinových vláken, trombocytů a bakterií, nasedající nejčastěji na okraj chlopně a vlající ve směru krevního proudu (Obrázek č. 1). K rozvoji infekční endokarditidy je zpravidla potřeba, aby nejdříve došlo k poškození endotelu, což následně poslouží jako vhodné místo k bakteriálnímu přilnutí a kolonizaci. Typicky je toto poškození způsobeno silným turbulentním prouděním krve. V této souvislosti se popisují dva mechanismy poškození endotelu. Podstatou prvního z nich je vystřelující krevní proud, který může poškodit endotel v místě dopadu. Jinou příčinou je druhý typ, kdy úzký otvor vytváří komunikaci mezi nízkotlakým a vysokotlakým srdečním oddílem. Takovým případem může být právě defekt komorového septa nebo ductus arteriosus patens. Hemodynamické faktory přispívají k umístění těchto lézí, které nacházíme po směru regurgitačních toků. Charakteristicky tomu

tak je na síňovém povrchu mitrální chlopně a komorové straně aortální chlopně. Léze s vysokým stupněm turbulence (malé defekty komorového septa, chlopní stenózy) snadno vytváří podmínky, které vedou k bakteriální kolonizaci, naproti tomu vady s velkými plochami (velké defekty septa komor) či nízkým průtokem (ústí septa ostium secundum) jsou jen zřídka spojeny se vznikem infekční endokarditidy ^{7,8}.

Obrázek č. 1 Vegetace na mitrální chlopni při IE



Zdroje infekce jsou často neznámé, ale pozorný odběr anamnézy může leckdy odhalit jednu z následujících příčin ⁹: 1) Stomatologické procedury: extrakce zubu, provádění zubních výplní či jen odstraňování zubního kamene. Obzvláště pacienti zanedbávající zubní hygienu nebo se špatně padnoucí zubní protézou či rovnátky nesou riziko rozvoje IE. K určení potencionálních zubních patologií by všichni pacienti s infekční endokarditidou měli mít proveden zubní ortopantomograf, 2) Infekce močových cest: cystoskopie, katetrizace, litotrypse, 3) Respirační infekce, 4) Enterokoky mohou vstoupit do krevního oběhu skrz porušenou bariéru sliznice karcinomem tlustého střeva. Endoskopie je stále diskutabilní, ale

vznik IE po standardní gastroduodenofibroskopii či sigmoidoskopii je spíše nepravděpodobný, 5) Kožní onemocnění: hnisavé zranění, infekce ran, popáleniny, bércové vředy, 6) Intravenózní kanylace: častý problém u pacientů vyžadujících centrální žilní katétr, 7) Intravenózní užívání drog, 8) Chronická hemodialýza.

2.2 Klasifikace a terminologie

Dnes můžeme infekční endokarditidu dělit dle různých kritérií¹⁰, například:

1) *Akutní IE* - nejčastěji je způsobena virulentními mikroorganismy jako *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* a jiné. Má rychlý a agresivní průběh, dále je pro tuto formu specifické, že se z vegetace mohou uvolňovat fragmenty nebo větší kusy obsahující bakterie a napadat další místa, na kterých se usadí (zakládají tzv. metastatická ložiska). Dále hrozí riziko, že tyto fragmenty, které jsou krevním proudem zaneseny na jiné místo v těle, mohou cévu, ve které se zaseknou, ucpat (dochází k embolizaci – vmetení). Tím dojde k nedokrvení (ischémii) v oblasti za ní a odumření této tkáně.

2) *Subakutní IE* - je způsobena méně agresivními mikroorganismy, spíše než by destruovaly chlopeň, se zde množí a mohou dorůst do rozměrů bránících volnému průtoku krve v srdci (z nejčastějších původců je to například *Streptococcus viridans*). I při této formě IE se však mohou uvolňovat fragmenty (může dojít k embolizaci) a hrozí tak riziko ischemizace různých tkání.

Akutní a subakutní IE je terminologie spíše z předantibiotické éry, avšak z didaktických důvodů má své uplatnění dodnes.

3) *IE postihující nativní chlopeň (a nástěnný endokard), označovaná NVE* (native valve endocarditis).

4) *IE chlopenních protéz (nebo nasedajících na jiné umělé materiály), PVE* (prosthetic valve endocarditis).

a) časná PVE (do 1 roku po operaci srdce)

b) pozdní PVE

5) *IE intravenózních uživatelů drog* - nejčastěji tuto infekci vyvolává *Staphylococcus aureus* a postihuje trikuspidální chlopeč. Obvykle má akutní začátek a často je doprovázena metastatickými embolizacemi do plic se vznikem abscedující pneumonie.

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

7) *IE dle etiologie* (streptokoková, stafylokoková, kultivačně negativní apod.) - užitečná z hlediska přirozeného průběhu, léčby a prognózy onemocnění.

8) *IE dle podmínek vzniku*, vhodné rozlišovat pro stanovení empirické léčby.

a) endokarditida získaná v komunitě

b) endokarditidy nozokomiální

9)! **CAVE!** *Nebakteriální trombotická endokarditida (NTE)* - jde víceméně o nevhodný termín, poněvadž nejde o infekci, proto by byl vhodnější termín nebakteriální endokardiální trombóza. Typické pro tento stav je vznik sterilních vegetací trombotického nezánettivého původu, nejčastěji se vyskytujících v terminálních fázích maligních onemocnění (marantická endokarditida) nebo při jiných chronických onemocněních (SLE, AIDS, po transplantaci kostní dřeně, Libman-Sacksova endokarditida). NTE však můžeme považovat za jakýsi předstupeň pro kolonizaci bakterií a může tedy vyústit v opravdovou IE. Největší hrozbou NTE je vysoké embolizační riziko, postihuje také kardiostimulační elektrody, centrální žilní katétry či Swan-Ganzův katétr.

Relaps endokarditidy vzniká při nedostatečném vyléčení nemoci. Původcem relapsu je tedy vždy týž mikroorganismus, který způsobil první ataku choroby. *Recidiva* je vyvolána jiným kmenem; její příčinou je trvající dispozice k vzniku infekce, nikoli selhání předchozí léčby.

2.3 Epidemiologie

Průměrná incidence IE se pohybuje v rozsahu 1,9-6,2 případů/100 000 obyvatel ročně¹, v mimořádných podmínkách (populace s vysokým podílem i.v. narkomanů, přestárlá populace) může být vyšší. Při standardní dostupnosti zdravotní péče závisí mortalita IE především na etiologii choroby a na celkovém zdravotním stavu nemocného. Mortalita endokarditid vyvolaných dobře citlivými streptokoky nepřesahuje 5 %⁵, zatímco stafylokokové endokarditidy mají smrtnost 25-40 %^{5,6}. V rozvinutých zemích podíl nozokomiální IE činí 5-29 % z celkového počtu případů IE; mortalita nozokomiálních endokarditid dosahuje 40-56 %^{1,2}. 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^{1,2,11}.

2.4 Predispozice

Časté příčiny: 1) Aortální vada (bikuspidální chlopeč nebo revmatické postižení), 2) Mitrální vada (regurgitace více než stenóza), 3) Koarktace, 4) Cyanotické vrozené srdeční vady (např. Fallotova tetralogie, transpozice velkých tepen), 5) Ductus arteriosus patens, 6) Defekt septa komor, 7) Chlopenní náhrady, 8) Trikuspidální chlopeč u drogově závislých.

Méně časté příčiny: 1) Hypertrofická kardiomyopatie, subaortální stenóza, 2) Tzv. jet lesion, 3) AV fistula, 4) Nástěnný trombus, např. po infarktu, 5) Elektrody kardiostimulátoru.

Nejméně časté příčiny: 1) Defekt septa síní typu secundum, 2) Stenóza pulmonální chlopně, 3) Mitrální prolaps bez regurgitace, 4) St.p. chirurgickým uzávěru defektu septa síní nebo defektu septa komor, 5) St.p. koronární angioplastice⁹.

2.5 Diagnóza

2.5.1 Klinická diagnóza

Symptomy IE jsou: horečka, zimnice, slabost, dušnost, pocení, anorexie, hubnutí, kašel, kožní léze, mozková příhoda, nevolnost, zvracení, bolest hlavy, myalgie, artralgie, bolest na hrudi, delirium, kóma, hemoptýza, bolest v zádech.

Objektivní nálezy u IE: horečka, srdeční šelest (změna šelestu, nový šelest), embolické projevy, kožní projevy (Oslerovy uzly, petechie, Janewayovy léze), splenomegalie, septické komplikace (zápal plic, meningitida, atd.), mykotické aneurysma, paličkovité prsty, retinální léze, známky selhání ledvin, artritida - reaktivní nebo infekční, slizniční petechie (např. patro, spojivka), třískovité krvácení ¹².

Samotné onemocnění může být vyjádřeno jak akutním nástupem horeček a zimnic, extrakardiálními projevy a celkově rychlým rozvojem intrakardiálních komplikací nebo může být také velmi indolentním onemocněním s jen skromnými horečkami, nočním pocením, nechutenstvím, hubnutím a řídkými extrakardiálními komplikacemi s malým či dokonce žádným intrakardiálním postižením. Časový vývoj IE je z velké části závislý na vyvolávajícím mikroorganismu. *Staphylococcus aureus* a beta-hemolytiční streptokokové mají obvykle za následek akutní prezentaci onemocnění. V kontrastu například s viridujícími streptokoky, enterokoky, koaguláza-negativními stafylokoky či mikroorganismy ze skupiny HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraprophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* a *Kingella kingae*), kteří vyvolávají spíše subakutní endokarditidu. Rod *Bartonella* a *Coxiella burnetii* či organismy spojené s kultivačně negativními IE také způsobují indolentní průběh IE ¹³.

Horečka je nejčastějším projevem IE, leč nemusí být přítomna u starších pacientů s oslabenou febrilní odpovědí. Dlouhotrvající horečka bývá spojena s infekcí *Staphylococcus aureus*, gram-negativními bacily, plísněmi, kultivačně-negativní endokarditidou, dále je také

přítomna u embolizací velkých cév, srdečního abscesu či při nozokomiální infekci¹². Srdeční šelesty nacházíme u většiny pacientů, ale mohou chybět u IE postihující trikuspidální chlopeň, u IE postihující elektrody kardiostimulátoru či na samém začátku onemocnění. Časté jsou změny intenzity a charakteru šelestů, což je podmíněno proměnlivostí srdeční frekvence, srdečního výdeje, stejně tak jako možnou destrukcí chlopně či jejího závěsného aparátu (ruptura šlašinek, perforace chlopně). Klasické non-kardiální projevy IE jsou splenomegalie, Oslerovy uzlíky (malé citlivé uzlíky na prstech), Janewayovy léze (malé hemoragie nodulárního charakteru na dlaních a chodidlech), Rothovy skvrny (oválné retinální hemoragie s bledým středem) a třískovité hemoragie. Dnes se vyskytují mnohem méně než před několika desítkami let, protože vznikaly jako důsledek dlouhotrvající infekce. Artralgie, myalgie, pravé artritidy s nespecifickou zánětlivou synoviální tekutinou a lokalizované bolesti zad jsou časté příznaky, které rychle ustupují s antimikrobiální terapií. Tyto místní skeletální příznaky je nutné odlišit od metastatické infekce, která může vyžadovat další terapii^{12, 14}.

Embolické příhody mohou být klinicky přítomny až u 50 % pacientů, často subklinické, jsou spojeny s významnou morbiditou a mortalitou. Systémové embolie jsou častější u pacientů s levostrannými vegetacemi, které jsou umístěny na mitrální chlopně, zejména na předním cípu⁹. Embolie, které se objevují později v průběhu léčby, jsou samy o sobě důkazem neúspěšné antimikrobiální terapie. Embolizace do ledvin může způsobit makroskopickou nebo mikroskopickou hematurii a vzácně vede ke klinicky významné renální insuficienci. Neurologické příznaky a komplikace se mohou vyskytnout až u 40 % pacientů a jsou zvláště nápadné, když infekci způsobí *S. aureus*. Embolické CMP se vyskytují u 10-25 % pacientů a jsou nejčastější neurologickou komplikací IE, mezi méně obvyklé komplikace patří mykotické aneurysma, nitrolební krvácení, meningitidy (aseptické, méně hnisavé), encefalitidy s mikroabscesy. Často také dochází k embolizaci do sleziny či do koronárních tepen^{9, 11}.

Natržení srdečních chlopní nebo prasknutí chordae tendinae s následnou chlopenní nedostatečností může mít za následek srdeční selhání. Selhání srdce v důsledku insuficience aortální chlopně vzniká rychleji, než v důsledku mitrální regurgitace. Podobné hemodynamické důsledky jsou vidět u postižení mechanických a bioprotetických náhrad při chlopenní dehiscenci s paravalvulárním leakem či při narušení či destrukci části chlopně. Objemné vegetace mohou obturovat ústí mitrální protézy, což vede k funkční stenóze. Srdeční selhání dále může vzniknout při infarktu myokardu v případě embolizace do koronárních tepen, při abscesu myokardu, v důsledku poruchy vedení vzruchu a při perikarditidě či myokarditidě¹²⁻¹⁵.

Renální dysfunkce u pacientů s IE je nejčastěji zapříčiněna snížením srdečního výdeje a toxicitou ATB. Další příčinou renální nedostatečnosti jsou glomerulonefritidy způsobené ukládáním cirkulujících imunokomplexů.

2.5.2 Echokardiografie

Echokardiografie je ústřední jak v diagnostice, tak ve vedení léčby infekční endokarditidy. Echokardiografické nálezy jsou součástí velkých Duke diagnostických kritérií. Hlavní cíle echokardiografického vyšetření jsou: a) Detekce přítomnosti, umístění a velikost vegetací, b) Vyhodnocení funkčních vad postižených chlopní (např. chlopenní regurgitace), c) Posouzení anatomie infikovaných chlopní, d) Posouzení důsledků chlopenní dysfunkce (např. dysfunkce levé komory, plicní hypertenze), e) Detekce jiných intrakardiálních komplikací (např. myokardiální absces).

Během vyšetření mohou být zjištěny jedna nebo více vegetací zahrnující jednu nebo více chlopní. Pozornost by také měla být věnována méně častým umístěním vegetací (např. na stěně levé síně či komory ve směru regurgitačního proudu). Při zjištění vegetací by měla být popsána jejich velikost, umístění, spojitost s jinými strukturami a související lokální postižení.

Průměrná velikost vegetací je podobná na aortální a mitrální chlopni. Vegetace trikuspidálních chlopní jsou obvykle podstatně větší, zatímco pulmonální vegetace naopak menší. Velké embolizační riziko představují obzvláště objemné vegetace, které se nacházejí na předním cípu mitrální chlopně. Celkově lze však říci, že velikost vegetace nemá žádný definitivní vztah k incidenci srdečního selhání. Persistence vegetací je obvyklým nálezem i po úspěšné léčbě infekční endokarditidy a není úzce spojena s pozdními komplikacemi, naopak náhlé zmizení vegetace může znamenat fragmentaci a embolizaci vegetace¹².

Transtorakální echokardiografie (TTE) má vynikající specifitu (98 %), ale nízkou senzitivitu (30-40 %) na detekci malých vegetací^{16,17}. TTE je nedostatečnou diagnostickou metodou až u 20 % dospělých pacientů z důvodu obezity, chronické obstrukční plicní nemoci, endotracheální intubace nebo deformit hrudní stěny. TTE je také mnohem méně užitečná u PVE vzhledem k akustickému stínu na chlopni. Transezofageální echokardiografie (TEE) nijak významně nezlepšuje diagnostickou přesnost transtorakální echokardiografie při detekci vegetací spojených s pravostrannou endokarditidou intravenózních narkomanů, ale je užitečná pro detekci paravalvulárních abscesů a pro diagnostiku neobvyklých forem pravostranných IE (IE pulmonální chlopně). TEE je citlivější než TTE v odhalování intrakardiálních vegetací, perivalvulárních abscesů, vegetací spojených s protetickými chlopněmi a u vegetací menších než 5 mm. TEE s použitím Dopplerovy techniky může být použito k průkazu rozlišovacího proudění z pístěle, pseudoaneuryzmat. Stran identifikace chlopní perforace je TEE mnohem citlivější než transtorakální echokardiografie¹⁷. Negativní nález na TEE snižuje pravděpodobnost endokarditidy, ale nevylučuje její diagnózu. Příčiny těchto negativních nálezů jsou: neúplně provedené vyšetření, velikost vegetace menší než 2 mm, PVE, kalcifikované chlopně a embolizace vegetace před samotným vyšetřením.

2.5.3 Mikrobiologická diagnostika

a) Hemokultivace

Toto vyšetření má v diagnostice IE dvojí úlohu. V první řadě nám pomáhá ve zjištění etiologie nemoci a při znalosti konkrétní citlivosti i k určení nejvhodnější antibiotické léčby. Kromě toho však výsledky hemokultivačního vyšetření mají také velký význam při samotném stanovení diagnózy. Je vhodné ze začátku předeslat důležitý fakt, a to, že místo odběru a počet odebíraných hemokultur hraje v diagnostice IE klíčovou roli. Pojmem „hemokultura“ rozumějme všechny hemokultivační nádoby, které byly naplněny krví při jednom odběru. Jednu hemokulturu tedy mohou tvořit jedna, dvě nebo i tři nádoby. Zvykem je odebírat u dospělých pacientů najednou 20 ml krve. Touto krví se zpravidla naplní jedna aerobní a jedna anaerobní nádoba. Dle klinických studií provedených v minulosti je výtěžnost jedné hemokultury 80 %, dvou hemokultur 89 % a tří hemokultur 99 %¹⁸. Je standardně doporučeno odebírat 3 hemokultury. Jednotlivé odběry by přitom měly být provedeny z různých žil za účelem vyloučení možnosti pozitivního nálezu v důsledku lokální infekce v místě odběru. Současně je doporučován minimálně 1 hodinový odstup v odběru hemokultur. Nedoporučuje se používat k odběrům centrální žilní katétr, protože ten může být infikován. V dnešní době velmi častý výskyt kultivačně negativních IE je způsoben nasazováním ATB ještě před řádným odběrem hemokultur. Na tento fakt by mělo být myšleno, obzvláště u pacientů s predispozicemi ke vzniku IE. Pravděpodobnost záchytu agens při současné antibiotické léčbě (i klinicky neúčinné!) je malá. Každý odběr na hemokultivaci by měl být proveden po důkladné dekontaminaci kůže jediným vpichem. Pozitivní výsledek kultivace ještě nemusí být důkazem, že izolovaný mikrob je skutečně původcem nemoci, obzvláště při nálezu koaguláza-negativních stafylokoků v hemokultuře při nepřítomnosti protetické náhrady (tento nález je ve většině případů jen projevem arteficiální kontaminace)^{2, 18}.

b) Jiné metody k určení etiologie IE

Kromě hemokultur se pro identifikaci etiologického agens IE využívají také excidované části chlopní získané při operaci nebo post mortem, emboly získané při embolektomii nebo hnis odebraný punkcí z metastatických abscesů. Pro záchyt málo obvyklých původců IE (Bartonel, Legionel, Mykobaktérií, plísní) je možné použít speciální kultivační techniky; při podezření na tuto etiologii je vhodné předem konzultovat mikrobiologickou laboratoř. V některých případech lze původce IE prokázat sérologicky. Jedná se zejména o bakterie rodů Bartonella, Coxiella, Chlamydia a Legionella ². Genetické metody na bázi PCR se vyznačují vysokou senzitivitou, ale také značnou tendencí k získání falešně pozitivních výsledků. Zatím nejsou v diagnostice IE rutinně využívány. Zdá se, že jsou přínosnější než klasická kultivace při identifikaci agens z peroperačně získaného materiálu chlopní. Naopak vyšetřování krve pomocí PCR se zatím nejeví jako přínosné ^{2,18}.

2.6 Diagnostická kritéria

Klasická Durackova kritéria (nebo též Duke kritéria podle Duke University v Durhamu, NC, USA) se pro stanovení diagnózy IE používají od r. 1994. O šest roků později byla navržena modifikovaná verze těchto kritérií, která se vyznačuje vyšší specificitou při zachované senzitivitě (Tabulka č.1). Tato nová kritéria byla přijata Americkou kardiologickou společností (AHA).

Modifikovaná Durackova diagnostická kritéria IE (Duke criteria) ^{2,11,19}

Prokázaná IE („definite IE“):

Infekční endokarditida se považuje za prokázanou, jestliže splňuje alespoň jedno z patologických kritérií nebo obě hlavní klinická kritéria nebo jedno hlavní a tři vedlejší klinická kritéria nebo pět vedlejších klinických kritérií.

Možná IE („possible IE“):

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

Vyloučená IE („rejected IE“): jiná prokázaná diagnóza vysvětlující příznaky daného onemocnění nebo vymizení příznaků nemoci během <4 dnů antibiotické léčby nebo nepřítomnost pooperačního nebo sekčního nálezu odpovídajícího IE poté co byl pacient léčen antibiotiky <4 dny.

Patologická kritéria IE:

Průkaz mikroorganismů kulturačně nebo histologicky ve vegetaci, která embolizovala nebo v nitrosrdečním abscesu nebo průkaz patologických útvarů jako např. vegetace nebo nitrosrdeční absces, přičemž histologické vyšetření potvrdí aktivní endokarditidu.

Klinická kritéria IE:

Hlavní kritéria:

1) Pozitivní hemokultury, t.j.: - 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 hemokultur 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;

2) Znamky postizení endokardu (podle echokardiografického vyšetření) - oscilující intrakardiálně uložené těleso, vázané na chlopně nebo jejich podpůrný aparát, pohybující se v místě regurgitačního jetu, nebo lokalizované na implantovaném materiálu, přičemž neexistuje jiné anatomické vysvětlení – nebo - intrakardiální absces – nebo - nově vzniklá částečná dehiscence umělé chlopně – nebo - nově vzniklá valvulární regurgitace (auskultačně zjištěná změna šelestu nestačí).

Vedlejší kritéria:

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

2) Horečka: 38,0° C a více;

3) Cévní příznaky: velké arteriální embolizace, septické plicní infarkty, mykotická aneurysmata, nitrolební krvácení, konjunktivální hemoragie a Janewayovy léze;

4) Imunologické příznaky: glomerulonefritida, Oslerovy uzlíky, Rothovy skvrny, pozitivní revmatoidní faktor;

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

Tabulka č. 1 Modifikovaná Durackova diagnostická kritéria IE

Patologická kritéria IE		
Klinická kritéria IE	Hlavní kritéria	Pozitivní hemokultury
		ECHO známky
	Vedlejší kritéria	Predispozice
		Horečka 38,0 ^o C a více
		Cévní příznaky
		Imunologické příznaky
		Mikrobiologický nález

2.7 Etiologie

Infekční endokarditidu může způsobit prakticky jakákoli bakterie či mykotické agens^{12,13, 20-22}.

Stafylokoky

Stafylokoky jsou v dnešní době nejčastějšími původci infekční endokarditidy. Nejvýznamnějším představitelem je *S. aureus*, který postihuje jak chlopně patologicky změněné, tak chlopně zdravé, ale i chlopní protézy. Závažné komplikace jsou u pacientů s infekční endokarditidou způsobenou *Staphylococem aureum* velmi časté. Srdeční selhání může být přítomno při přijetí nebo častěji se vyvine až během hospitalizace u 29-53 % pacientů s levostrannou endokarditidou, ale je dokumentováno jen zřídka u pacientů s pravostranným postižením^{23,24}. Dalšími méně častými srdečními komplikacemi infekce jsou abscesy, atrioventrikulární blok, akutní koronární syndrom, tvorba píštěl a perikarditida^{25,26}. Myokardiální abscesy jsou častější u pacientů s protézovou formou IE^{27,28}. CNS komplikace jsou velmi časté a mohou dominovat klinickému obrazu. Ve srovnání s endokarditidami způsobenými streptokoky, enterokoky nebo jinými patogeny je endokarditida způsobená *S.*

aureem spojena s vyšším výskytem CNS komplikací²⁹. Předchozí studie popisovaly frekvenci cerebrovaskulárních příhod od 13 % do 35 %^{24,30}. Zdá se, že u pacientů s IE mitrální chlopně dochází k častějšímu výskytu těchto komplikací³⁰.

Celková mortalita endokarditidy způsobená *S. aureem* závisí na mnoha faktorech včetně věku, přítomnosti přidružených onemocnění a komplikací, typu léčby^{31,32}. Nicméně umístění infekce je většinou faktorem určujícím mortalitu^{23,28}. Levostranná endokarditida způsobená *S. aureem*, je mnohem závažnější infekcí. Systémová embolie do mozku a dalších životně důležitých orgánů a rychlé či rozsáhlé poškození chlopní nevyhnutelně vede k srdečnímu selhání²⁸.

K dalším představitelům této skupiny patří soubor stafylokoků označovaných jako koaguláza-negativní stafylokoky, mezi které řadíme *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* a další. Mají často subakutní průběh a jsou v dnešní době považovány za typické patogeny způsobující IE chlopních náhrad (PVE).

Streptokoky

Streptokoky byly v minulosti považovány za nejčastější původce IE. Nicméně po eradikaci revmatické horečky v rozvinutých zemích se v četnosti zařadily až za stafylokoky. 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 probíhá subakutně či chronicky. *Streptococcus pneumoniae* je vzácnou příčinou IE, nicméně i v současné době má obvykle fulminantní průběh a často je spojen se vznikem perivalvulárního abscesu a perikarditidy. Streptokok skupiny B (*Streptococcus agalactiae*) způsobuje IE velmi zřídka, rizikové faktory vzniku u dospělých jsou v tomto případě diabetes mellitus, karcinom, alkoholismus, selhání jater a injekční užívání drog^{9,12}.

Enterokoky

Enterokoková endokarditida typicky postihuje starší muže po procedurách na urogenitálním traktu nebo mladší ženy po gynekologických výkonech. Nejčastěji se setkáváme s *Enterococem faecalis*, k dalším významným druhům patří *Enterococcus faecium*. Díky své odolnosti jsou enterokoky význačnými nozokomiálními patogeny^{9,12}.

Houby

Při zvyšujícím se počtu imunokompromitovaných pacientů, uživatelů drog, při rozsáhlém užívání centrálních žilních katétrů dochází v posledních letech k nárůstu IE způsobených houbami. *Candida albicans* a *Aspergillus* jsou příčinou většiny případů houbových IE. Mykotické endokarditidy se vyznačují špatnou prognózou, dochází k invazi myokardu a systémovým embolizacím a antimykotika do jejich velkých vegetací špatně pronikají¹³.

Gram-negativní koky a ostatní mikroorganismy

Hlavními zástupci této skupiny jsou Enterobakterie (*E. coli*, *Salmonely*, *Klebsiely*) a nefermentující aerobní tyčky (pseudomonády). Často se jedná o nozokomiální infekce. Osoby drogově závislé, osoby s chlopenní náhradou, starší osoby a pacienti s cirhózou jater se zdají být vystaveni zvýšenému riziku vzniku gram-negativní bakteriální endokarditidy. Salmonelová endokarditida je často spojena s perforací chlopně nebo jejím úplným zničením, fibrilací síní, myokarditidou, perikarditidou. Samostatnou velkou skupinu tvoří bakterie, jež označujeme souhrnným názvem HACEK. Tyto organismy jsou velmi náročné na kultivaci a jejich izolace může trvat týdny^{9,12,13}.

Ostatní mikroorganismy způsobující IE:

Existuje také mnoho dalších neobvyklých organismů způsobujících IE, které jsou náročné na kultivaci. Některé jsou charakterizovány typickým epidemiologickým výskytem, např. *Coxiella burnetii* v Evropě, *Brucella* na Blízkém východě a v oblasti Středoziemního moře, jiné jsou pro změnu spojeny s typickými klinickými situacemi, např. *Legionella* a *Mycobacterium chelonae*. Rod *Bartonella* často způsobuje kultivačně negativní endokarditidy a dle některých zdrojů jsou původci IE až v 3 % případů. *Tropheryma whipplei* byla identifikována jako příčina velmi indolentní, afebrilní IE. Spíše vzácnými původci IE jsou *Fusobacterium* sp., *Bacteroides* sp., *Streptobacillus moniliformis*, *Propionibacterium acnes*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis* a další^{9,12,13}.

Kultivačně negativní IE

Kultivačně-negativní endokarditida je zodpovědná za stále se zvětšující skupinu pacientů léčených s diagnózou IE. Může vznikat z několika příčin: 1) Podáním antimikrobiálních látek před odběrem hemokultur, 2) Pomalým růstem náročných organismů, jako jsou členové skupiny HACEK skupiny, 3) Fungální endokarditidou, 4) Endokarditidou způsobenou nevykultivatelnými intracelulární organismy jako je druh *Bartonella* a *Chlamydia*¹⁸. *Tropheryma whipplei* nebo *Bartonella* jsou pomalu rostoucí gramnegativní bakterie, které mohou vyžadovat pro kultivaci měsíc nebo i déle.

2.8 Léčba

Léčba IE² je primárně konzervativní a zahrnuje složku kauzální (podávání antibiotik) a symptomatickou (podle potřeby antipyretika, diuretika, antiarytmika atd.). Chirurgické řešení aktivní endokarditidy se provádí zejména tehdy, jestliže je antibiotická léčba neúspěšná nebo při některých komplikacích.

1. *Antibiotická terapie* - je základem léčby 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 zjištěné etiologii IE a citlivosti izolovaného etiologického agens. Základem léčby jsou obvykle tzv. stěnová antibiotika, t.j. beta-laktamy (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy) nebo glykopeptidy (vankomycin). Tato antibiotika se podle okolností mohou kombinovat s aminoglykosidy (synergie) nebo s jinými přípravky. Pro vyšetřování citlivosti nestačí standardní disková metoda, je nutné znát kvantitativní citlivost (minimální inhibiční koncentrace, MIC)^{2, 22, 33}.

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

3. *Léčba mimokardiálních komplikací* - extrakardiální komplikace IE jsou velmi pestré, časté a ve velké většině případů mohou být také život ohrožující. Patří mezi ně systémové embolizace, vznik mykotických aneurysmat, selhávání tzv. šokových orgánů v důsledku sepse, ale také iatrogenní poškození. Zejména ledvinná selhávání při podávání nefrotoxických antibiotik, postantibiotická kolitida nebo pooperační komplikace po kardiochirurgických výkonech.

4. *Chirurgická terapie* - rozhodování o kardiochirurgickém výkonu musí být přísně individuální a jeho základem je dohoda mezi kardiologem a kardiochirurgem. Je nutné správně a přesně posoudit klinický stav pacienta, výsledky mikrobiologických vyšetření a echokardiografický nález, případně dynamiku jeho změn. Základní indikace ke kardiochirurgickému výkonu u pacienta s IE jsou: 1) Městnavé srdeční selhání u pacientů, které se nedaří kompenzovat farmakologicky. Vzniká nejčastěji při regurgitaci postižené chlopně, méně často při obturaci chlopně vegetací, 2) Šíření infekce do perivalvulární tkáně se vznikem abscesu či píštěle. U menších abscesů (<1 cm), které nejsou provázeny komplikacemi (A-V blok, valvulární dehiscence apod.), je snaha o léčbu konzervativní cestou,

3) Přetrvávání infekce navzdory adekvátní antimikrobiální léčbě (perzistující horečky, opakované embolizace, atd.), 4) Obava z embolizací do systémového řečiště - vyžaduje individuální přístup a komplexní zhodnocení, 5) Časná PVE, která je definována jako IE vzniklá do jednoho roku od předchozí operace, 6) Dysfunkce chlopenní náhrady, zejména v důsledku nestability protézy nebo hemodynamicky významného perivalvulárního leaku^{33,34}.

Klinická progresse dilatace LK či nárůst tlaku v plicním arteriálním řečišti nasvědčují trendu k dekompenzaci srdečního selhání. Rozhodnutí o způsobu léčby ve smyslu konzervativní či chirurgické může být uspišeno echokardiograficky nově zjištěnou píštělí, protetickou dehiscencí, obstrukční vegetací nebo prolabujícím cípem chlopně. Žádná z těchto komplikací většinou nedokáže být vyřešena pouhou medikamentózní terapií. Rozhodnutí o provedení operace u pacientů s IE je potencováno především závažností KSS. Špatné chirurgické výsledky predikuje především míra srdečního selhání klasifikována třídou New York Heart Association (NYHA). Pacienti ve skupině NYHA III nebo IV a pacienti s renální insuficiencí v pokročilém věku mají výrazně horší prognózu. Rozhodnutí odložit operaci s cílem prodloužení předoperační antibiotické léčby s sebou nese u jakéhokoliv pacienta riziko trvalé komorové dysfunkce. Výskyt reinfekce nově implantovaných chlopní u pacientů s aktivní IE se odhaduje pouze na 2 % až 3 %^{35,36}.

2.9 Profylaxe a prevence IE

Každý rizikový pacient (chlopenní náhrady, bikuspidální aortální chlopeň či jiné predispozice) by měl od svého kardiologa dostat „Průkaz nemocného ohroženého infekční endokarditidou“, kde jsou uvedeny profylaktické antibiotické režimy. ATB profylaxe je zcela esenciální před výkony v oblasti infikovaných či kolonizovaných tkání nebo sliznic, které jsou spojeny s bakteriemií - 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). Každý pacient po prodělané IE by měl být informován o významu dentální hygieny jako hlavního faktoru účinné prevence IE. Dále o významu antibiotické profylaxe před rizikovými výkony a rovněž o postupu při známkách případného relapsu či recidivy choroby^{2, 37, 38}.

3 VÝZKUMNÁ ČÁST

3.1 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.

3.2 Metodika práce

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.

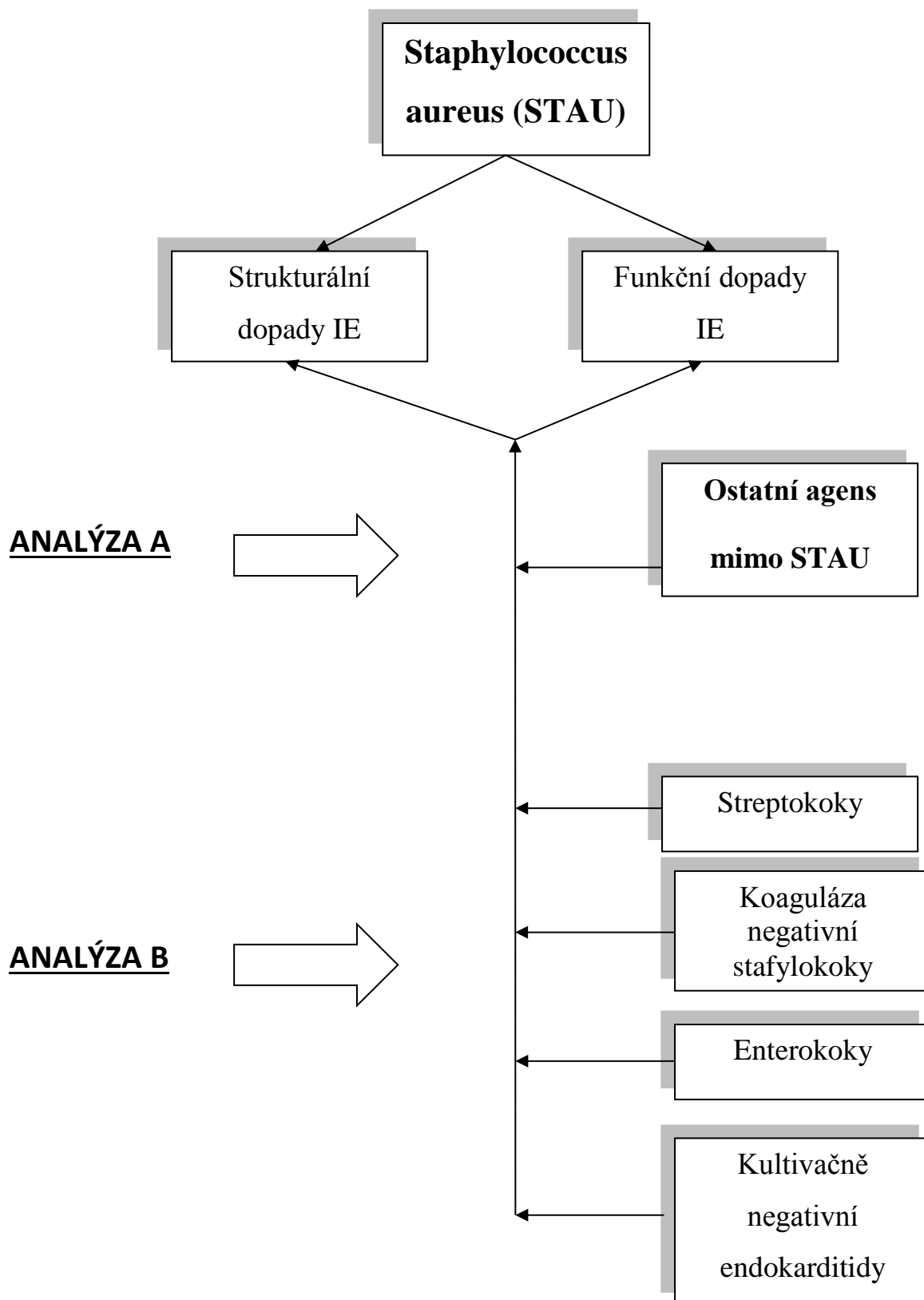
Základem této práce byly dvě základní analýzy (Obrázek č. 2).

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. 3).

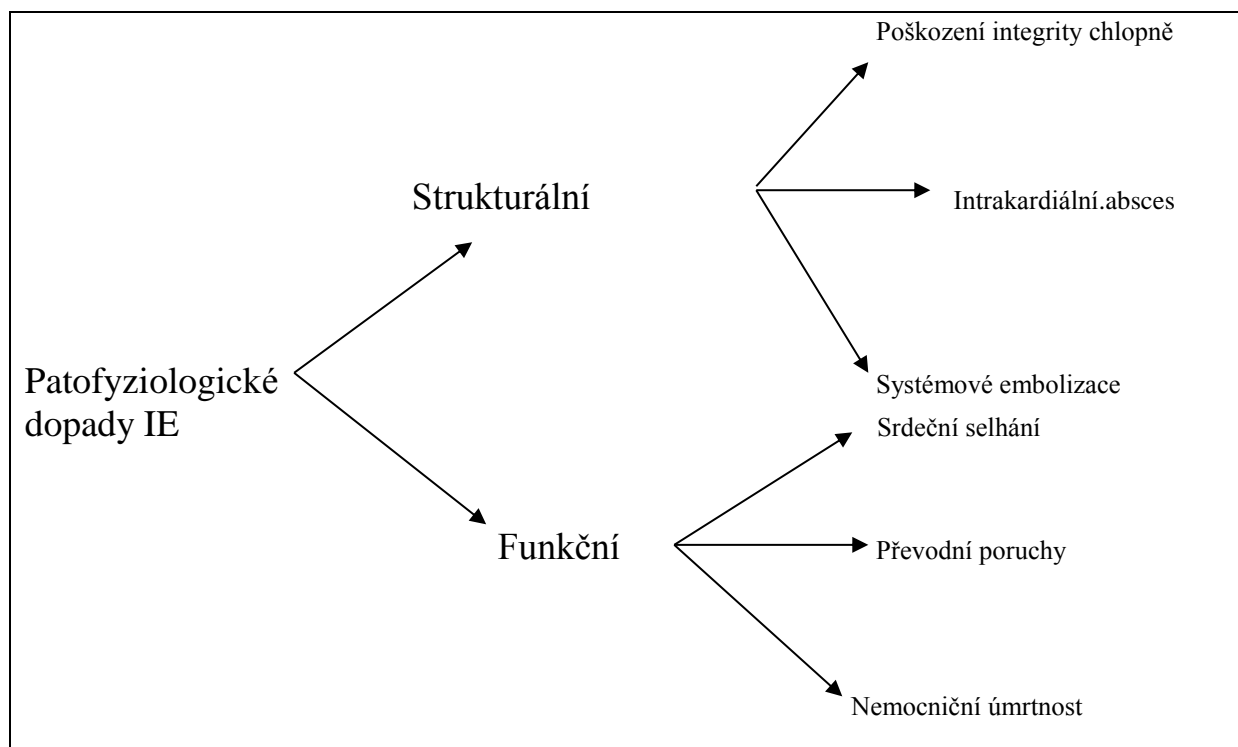
Analýza B: Separátně k sobě byly postaveny epizody IE způsobené STAU a IE způsobené čtyřmi dalšími nejčastěji se objevujícími skupinami patogenů (streptokoky, enterokoky, stafylokoky koaguláza negativní a kultivačně negativní endokarditidy). Opět jsme hodnotili strukturální a funkční dopady IE.

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. 2 Základní dvě analýzy dizertační práce



Obrázek č. 3 Hodnocené patofyziologické proměnné



3.3 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.

3.4 Definice

Diagnóza nitrosrdečního abscesu a perforace/prolapsu chlopně byla provedena na základě echokardiografických, chirurgických nebo patologických nálezů.

Definice prolapsu chlopně - jednalo se o sekundární prolaps mitrální chlopně (PMCH), který vznikl jako komplikace infekční endokarditidy. Pro tuto diagnózu svědčily tyto rysy: nově vzniklý prolaps, atypická lokalizace prolapsu, nález ztenčení chlopně v místě prolapsu, zjevná porucha integrity šlašinky/šlašinek.

Diagnóza kongestivního srdečního selhání byla přijata na základě klinického hodnocení prováděného týmem ošetřujících lékařů. Skládala se z hodnocení fyzikálních změn v průběhu onemocnění a výsledků vyšetřovacích metod (echokardiografie, RTG, UZ, levostranná ventrikulografie).

Systémová embolizace zahrnovala manifestní embolizaci do kteréhokoli orgánu, včetně kůže.

Diagnóza embolizace byla přijata na základě klinického hodnocení prováděného týmem ošetřujících lékařů.

Převodní porucha byla hodnocena jako nově vzniklá porucha vedení ve smyslu atrioventrikulární blokády I. až III.stupně vzniklá v souvislosti s epizodou infekční endokarditidy buď nově před hospitalizací či během hospitalizace.

Nemocniční úmrtnost byla hodnocena jako úmrtí pacienta během hospitalizace v souvislosti s infekční endokarditidou a jejími komplikacemi.

3.5 Analýza A

3.5.1 Základní východiska

V analýze A jsme se věnovali porovnání epizod IE, které byly způsobené na jedné straně *Staphylococem aureem* a na druhé straně skupinou ostatních původců IE. Předpokládali jsme, že epizody IE způsobené *S. aureem* mají horší průběh onemocnění. Celkem jsme evidovali 81 epizod IE, které byly způsobené jinými agens než *S. aureus*. Do této skupiny patřily stafylokoky koaguláza negativní (17 epizod IE), streptokoky (16 epizod), enterokoky (15 epizod), kultivačně negativní endokarditidy (21 epizod), polymikrobiální IE (5 epizod), gram-negativní IE (5 epizod), *Propionibacterium species* IE (1 epizoda) a *Lactococcus lactis* IE (1 epizoda). Ve výsledcích analýzy A se vyskytuje nejvíce statistických výpočtů, jelikož obě srovnávané skupiny poskytovaly dostatečné množství epizod IE potřebných ke stanovení validních závěrů a také byla základem hlavní hypotézy celé disertační práce.

3.5.2 Výsledky

Tabulka č. 2 Demografická data pacientů s IE. Srovnání Staphylococcus aureus vs ostatní agens mimo Staphylococcus Aureus

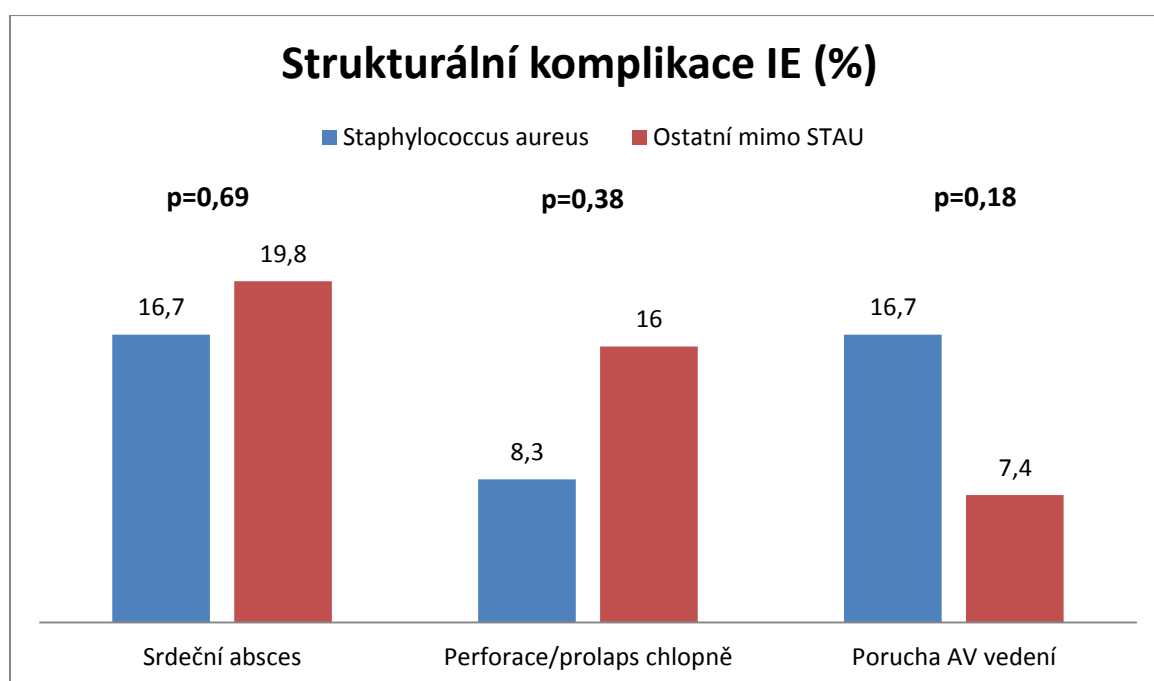
	Staphylococcus Aureus	Ostatní mimo Staphylococcus aureus	p
Počet pacientů/epizod IE	32/36	74/81	-
Věk medián	64,1	58,1	0,15
Počet mužů/žen	25/7	60/14	0,73
Aortální chlopeň nativní/náhrada	14 (38,9 %) / 4 (11,1%)	34 (42 %) / 15 (18,5 %)	0,84 0,34
Mitrální chlopeň nativní/náhrada	19 (52,8 %) / 0	29 (35,8 %) / 2 (2,5 %)	0,06 1,00
Trikuspidální chlopeň nativní/náhrada	1 (2,8%) / 0	4 (4,9 %) / 0	1,00
Implantabilní přístroj/Jiné	3 (8,3 %) / 0	4 (4,9 %) / 1 (1,2 %)	0,43 1,00
Indikace k KCH operaci/ výměně systému přístroje	10 (30,3 %) / 3 (100 %)	26 (33,8 %) / 4 (100 %)	0,70 1,00

Implantabilní přístroj- trvalý kardiostimulátor/kardioverter-defibrilátor; Jiné- pravá síň+ vena cava superior

Pacienti s IE způsobenou Staphylococem aureem (STAU) byli starší než kontrolní skupina (64,1 vs 58,1 let), nicméně tento rozdíl nebyl statisticky signifikantní (p=0,15). Rozložení pohlaví se v obou skupinách nelišilo (p=0,73). Při statistickém srovnání obou

skupin nebyla zjištěna významně vyšší afinita STAU k aortální/mitrální/trikuspidální, resp. nativní/protetické chlopni. Stejně tak mezi oběma skupinami nebyl zjištěn rozdíl ve schopnosti infikovat implantabilní přístroje. Pacienti s IE způsobenou *S. aureus* byli indikováni v 30,3 % epizod IE k náhradě chlopně/í ve srovnání s kontrolní skupinou, kde bylo k náhradě chlopně/í indikováno 33,8 % pacientů ($p=0,70$). Do těchto statistik nebyli započtení pacienti s IE vzniklou v souvislosti s implantabilními přístroji, kteří všichni podstoupili výměnu systému (Tabulka č. 2).

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 chlopenního 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 chlopenního 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 dvojitý osud. Jednu ½ z nich se podařilo úspěšně vyléčit bez operace, druhá ½ z nich během hospitalizace zemřela (Tabulka č. 3).

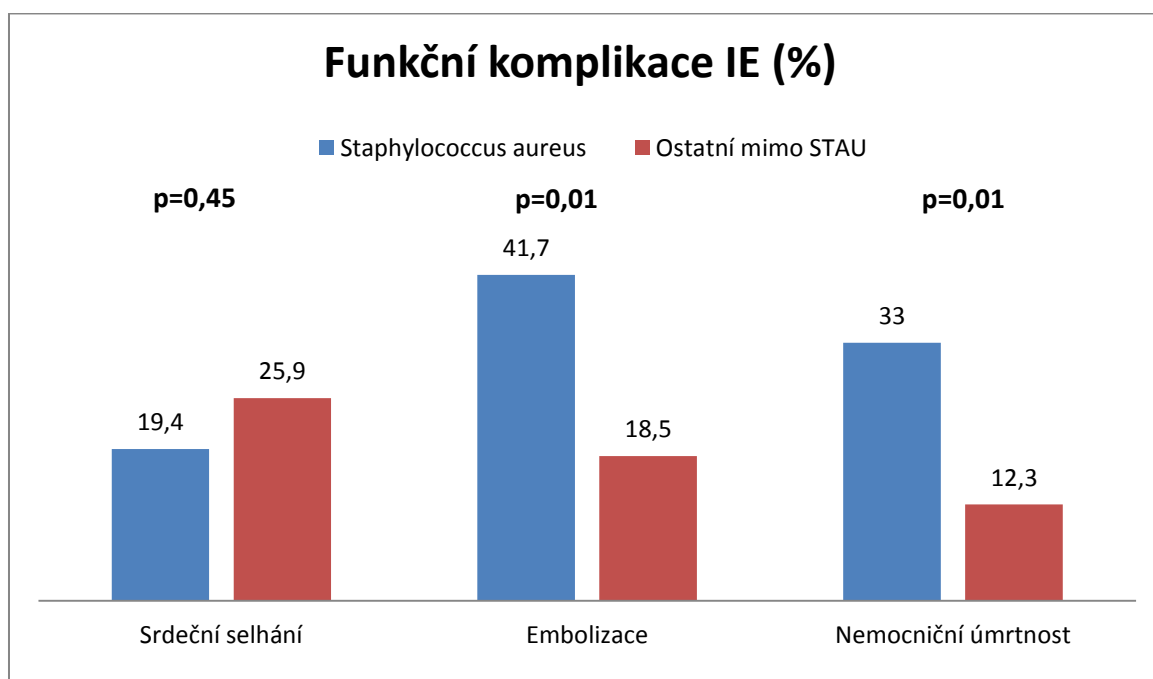
V kontrolní skupině bez *S. aurea* vznikaly abscesy častěji na aortální chlopni (75 %) než na mitrální chlopni (25 %). Afinita abscesu k nativním, resp. protetickým chlopním byla v této skupině rovnocenná (50 %, resp. 50 %). Při vzniku abscesu došlo k rozvoji AV blokády ve 25 % epizod. Absces způsobený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

Při vzájemném srovnání nebyla zjištěna ve prospěch žádné ze sledovaných skupin významně vyšší schopnost tvořit abscesy na aortální ($p=0,14$) či mitrální chlopni ($p=0,14$), respektive na nativních ($p=0,33$) či protetických chlopních ($p=0,33$). Pokud došlo během epizody IE k vytvoření abscesu, nebyl mezi skupinami pozorován rozdíl v následném rozvoji poruchy AV vedení ($p=0,28$) nebo nemocničním úmrtí ($p=0,28$). Signifikantní rozdíl však byl sledován v nutnosti urgentní indikace KCH operace ve prospěch organismů mimo STAU ($p=0,05$) (Tabulka č. 3).

Tabulka č. 3 Srovnání abscesů u obou skupin

	Aortální chlopeň	Mitrální chlopeň	Nativní chlopeň	Protetická chlopeň	AV blokáda	Mortalita	Nutnost KCH operace
Staphylococcus Aureus (n=6)	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	5 (83,3 %)	1 (16,7 %)	2 (33,3 %)	3 (50 %)	0 %
Ostatní mimo STAU (n=16)	12 (75 %)	4 (25 %)	8 (50 %)	8 (50 %)	4 (25 %)	3 (18,8 %)	8 (50 %)
p	0,14	0,14	0,33	0,33	1,00	0,28	0,05

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*) (Tabulka č. 4). 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. 4).

Tabulka č. 4 Incidence embolizačních epizod z celkového počtu epizod IE dané skupiny

	Mozek	Ledviny	Slezina	Játra	Končetiny	Věňčité 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

Nejčastějším zdrojem septických embolizací byla u obou srovnávaných skupin mitrální chlopeň (Tabulka č. 5).

Tabulka č. 5 Riziko embolizace v souvislosti s lokalizací vegetace

	Aortální chlopeň	Mitrální chlopeň	Aortální+mitrální chlopeň
Staphylococcus Aureus (n=15)	5 (33,3 %)	7 (46,7 %)	3 (20 %)
Ostatní mimo STAU (n=15)	4 (26,7 %)	10 (66,7 %)	1 (6,7 %)
p	1,00	0,46	0,59

Embolizace do koronárních tepen byla nejčastěji pozorována u IE mitrální chlopně (66,7 %) (Tabulka č. 6).

Tabulka č. 6 Charakteristika epizod IE s embolizací do věnčitých tepen

	IE aortální chlopně	IE mitrální chlopně	Mortalita
Embolizace do věnčitých tepen (n=6)	2/6 (33,3 %)	4/6 (66,7 %)	3/6 (50 %)

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. 7).

Tabulka č. 7 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

Průměrná délka vegetace při infekci STAU byla v naší studii 15,9±8,6 mm. Ve srovnání s epizodami IE, které byly způsobeny ostatními organismy, kde byla průměrná délka vegetací 11,5±5,9 mm. Počet vyhodnocených vzorků se nelišil (p=0,09) a rozdíl v délce vegetací byl statisticky signifikantní (p=0,02).

Tabulka č. 8 Délka vegetací ve sledovaných skupinách

	Epizody IE způsobené STAU	Epizody IE způsobené organismy mimo STAU	p
Délka vegetace (průměr)	15,9±8,6 mm	11,5±5,9 mm	0,02

Neprokázali jsme však vztah mezi délkou vegetace a systémovými embolizacemi ($p=0,43$). 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. 9 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

3.5.3 Diskuze

Této pasáži věnujeme větší pozornost pro její esenciální roli v celé disertační práci. Rozdělili jsme ji 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

Je všeobecně známo, že rozšíření infekce za chlopenní prstenec je spojeno s vyšší úmrtností, častějším rozvojem srdečního selhání (SS) a nutností k častějším kardiologickým operacím³⁹⁻⁴¹. K tvorbě perivalvulárních abscesových dutin dochází při proniknutí infekce do přilehlé tkáně za chlopenní prstenec. U pacientů s IE nativní aortální chlopně k tomu obecně dochází v místě nejslabší části prstence, které je blízko membranózního septa a atrioventrikulárního uzlu⁴². Anatomická zranitelnost této oblasti vysvětluje, proč ke tvorbě abscesů dochází právě v tomto místě a proč jsou poruchy srdečního vedení tak časté⁴¹. Perianulární šíření infekce se vyskytuje v 10-40 % všech případů IE nativních chlopní a

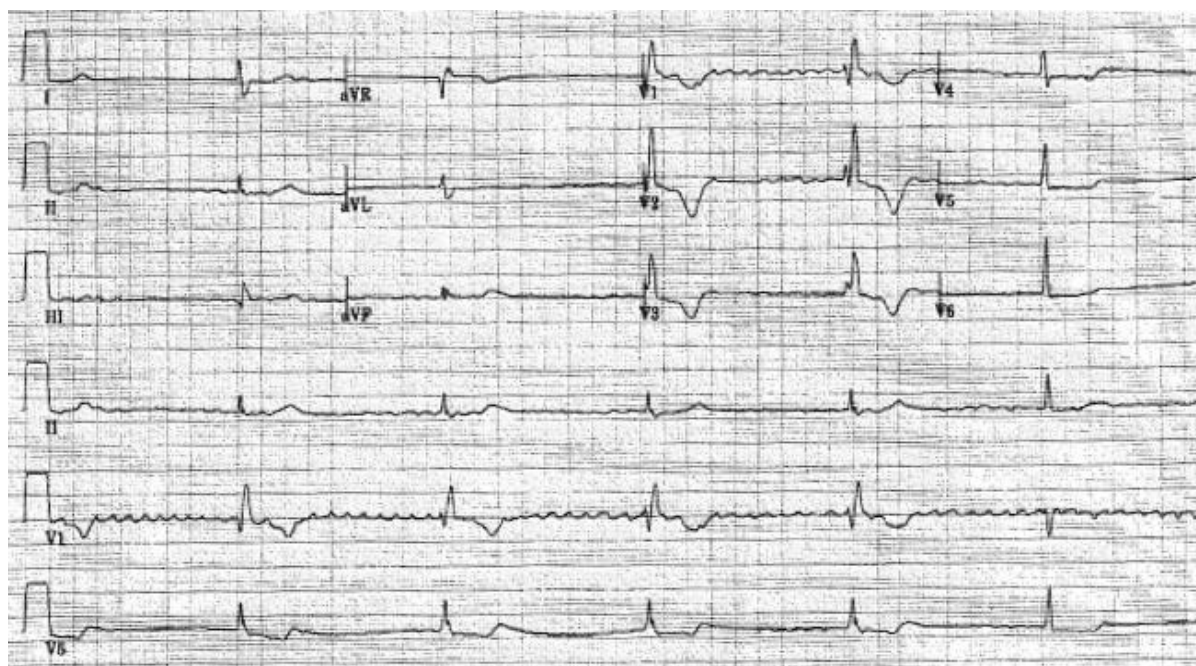
komplikuje aortální IE častěji než mitrální nebo trikuspidální IE⁴³⁻⁴⁶. Ještě větší obavy z perianulárního šíření infekce je u protézových IE, kde se vyskytují u 56 % až 100 % pacientů^{41,45}. Perivalvulární abscesy jsou obvyklé zejména u protetických IE, protože primárním místem infekce je spíše samotný anulus než chlopní cípů⁴⁵. Většina perianulárních infekcí zahrnujících mitrální chlopně je tedy spojena právě s protézovou infekcí¹¹.

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. aureus* 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 pacientů⁴⁷ 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 některých případech progresivní perianulární infekce zcela narušuje ventrikulo-aortální kontinuitu nebo aorto-mitrální trigonum. Přestože mohou být tyto strukturální léze a nitrosrdeční píštěle zprvu dobře tolerované, mají většinou katastrofické následky. Tento stav většinou vyžaduje urgentní operační zákrok. V našem souboru pacientů nebyla v žádné ze sledovaných skupin píštěl dokumentována.

Klinické známky svědčící pro diagnózu perivalvulárního šíření IE jsou následující: trvalá bakteriémie nebo horečka, opakované embolie, vznik srdečního bloku, srdečního selhání nebo nový patologický šelest^{11, 46}. Pouze IE aortální chlopně a anamnéza recentního užití intravenózních drog byly prospektivně identifikovány jako nezávislé rizikové faktory vzniku perivalvulárního abscesu⁴⁰. Nově vzniklý atrioventrikulární blok má 88 % pozitivní prediktivní hodnotu na vznik abscesu, ale na druhou stranu nízkou sensitivitu (45 %) ⁴¹. Dle našich výsledků formace abscesu příliš nekorelovala s nově vzniklou poruchou atrioventrikulárního vedení. Ve skupině *S. aureus* k tomuto došlo v 33,3 % epizod, u ostatních agens pouze v 25 % epizod (Obrázek č. 4).

Obrázek č. 4 Kompletní AV blok u pacienta enterokokovou IE a vytvořeným intrakardiálním abscesem.



Pacienti s rizikem perivalvulárního šíření IE vyžadují okamžité znovuzhodnocení terapeutického postupu. Znalost velikosti vegetace není pro predikci perivalvulárního šíření příliš užitečná⁴⁰. Citlivost TTE pro detekci perivalvulárního abscesu je nízká (18 % až 63 % v prospektivních a retrospektivních studiích)^{48,49}. TEE významně zvyšuje citlivost stanovení

perianulárního rozšíření IE (76 % až 100 %) při zachovalé vynikající specificitě (95 %) a pozitivní a negativní prediktivní hodnotě (87 % a 89 %) ^{50,51}. Kombinováním spektrálních a barevně Dopplerovských technik může TEE prokázat proudové rysy píštělí a pseudoaneuryzmat a také může vyloučit komunikaci z nevyprázdňené abscesové dutiny. Právě z těchto důvodů je TEE metodou volby pro počáteční posouzení každého pacienta, u kterého máme podezření, že došlo k perivalvulárnímu rozšíření IE (Třída I, úroveň důkazu A dle znění guidelines) ¹¹. V našem souboru jsme echokardiografické vyšetření provedli ve všech případech IE. Vegetace bylo možno vizualizovat v 107 epizodách (91,5 %), na druhou stranu vegetace nebylo možno prokázat v 10 epizodách IE (8,5 %).

Malý počet pacientů s perianulárním šířením infekce nebo s přítomným intrakardiálním abscesem může být úspěšně léčen bez chirurgické intervence ^{52,53}. Mezi tyto pacienty patří ti, kteří mají menší (<1 cm) abscesy a ti, kteří nemají komplikace, jako jsou srdeční blok, echokardiograficky prokázaná progresse abscesu během léčby, chlopenní dehiscence nebo insuficience. Tito pacienti by měli být pečlivě monitorováni pravidelnými TEE; TEE by se měla opakovat 2, 4 a 8 týdnů po ukončení antimikrobiální léčby. V našem souboru se jen mírně lišil průběh pacientů s abscesem vzniklým na podkladě infekce *S. aureum* a ostatními agens. Polovina pacientů s abscesem při infekci *S. aureum* zemřela, kdežto v kontrolní skupině byla mortalita pouze 18,8 % ($p=0,28$).

Operace u pacientů s perivalvulárním šířením IE směřuje k odstranění samotné infekce 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 ^{11,54}. 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 užití homograftové náhrady, která může být použita k nahrazení jak poškozené aortální chlopně, tak k rekonstrukci poškozené aorty ^{55, 56}.

V našem 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 prognózu⁵⁷⁻⁶⁰. Středně těžké až těžké městnavé srdeční selhání (MSS) bylo identifikováno jako 1 z 5 základních průvodních znaků, které byly nezávisle spojené s 6 měsíční mortalitou⁶¹. 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. aureem* 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 %) ^{11,57}. 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 dehiscence ².

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 nezdědka 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 ^{62,63}, a to zejména v důsledku multiorgánového selhání. Myokardiální dysfunkce je pak známým projevem tohoto syndromu ⁶⁵⁻⁶⁷. Snížená ejekční frakce (EF) byla zaznamenána u 25 % pacientů bez přítomnosti šoku ⁶⁸ a u 50 % pacientů s již vyvinutým septickým šokem ⁶⁹ 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 ^{70,71}. 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 vasodilatací ⁷².

Pacienti, kteří mají vstupně normální funkci levé komory nebo jen mírné MSS, mohou v průběhu léčby zprogreďovat až do těžkého MSS a u dvou třetin z těchto pacientů se tak stane v prvním měsíci terapie ^{11,57}. Bez ohledu na mechanismus vzniku bývá MSS u konzervativně léčených pacientů předzvěstí vážné prognózy a nejvýznamnějším prediktorem špatné prognózy u chirurgicky léčených pacientů ⁵⁹.

Embolizace

Systémové embolizace se vyskytují v 22 % až 50 % případů IE^{11,73-77}. 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 media⁷⁷. 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 komplikací⁷⁸⁻⁸¹. 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.

K embolickým komplikacím IE může dojít ještě před zjištěním diagnózy IE, v průběhu léčby nebo po ukončení terapie. K většině embolizací však dochází v rámci prvních 2 až 4 týdnů antimikrobiální terapie⁸². Riziko embolizačních epizod dle literatury dramaticky klesá v průběhu prvních dvou až tří týdnů úspěšné antibiotické terapie. Vilacosta a kolektiv⁸² potvrdili sníženou četnost embolizací po 2 týdnech léčby. Kromě toho tato studie zdůraznila

zvýšené riziko embolizace u pacientů s rostoucí velikostí vegetace v průběhu léčby, afekcí mitrální chlopně a u IE stafylokokové etiologie.

Predikce individuálního rizika embolizace je velmi obtížná ¹¹. Mnoho studií se pokusilo využít echokardiografii k identifikaci vysoce rizikové podskupiny pacientů s IE, kteří by mohli mít prospěch z časně operace, s cílem zabránění embolizací. Několik studií s TTE prokázalo tendenci k vyššímu riziku embolizace u levostranných vegetací v průměru větších než 1 cm ⁷³. DeCastro a jeho kolegové ⁷⁶ 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 TEE ⁷⁴ 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 ^{83,84}. 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 chlopeň zastoupená v 46,7 % všech embolizací, ve skupině kontrolní byla mitrální chlopeň 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 infekcí ⁸³. Naopak, jak již bylo potvrzeno Vilacostou ⁸², 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 ^{73,74,80,82}, jiní zase tuto korelaci nepotvzují ^{76,85,86}. Tato diskrepance může být odůvodněna několika limitacemi těchto studií: malý vzorek pacientů ^{73,74,85}, použití pouze TTE ^{73,85,87}, začlenění embolických epizod ještě před provedením TEE

^{74,80}, 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 IE ⁸⁸. 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 studie ⁸⁹. 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.

Výskyt embolizací do koronárních tepen u pacientů s infekční endokarditidou není přesně znám. Nejčastějším místem koronární embolie je RIA (ramus interventricularis anterior) ⁹⁰. Embolizace do věnčitých tepen byla v naší práci dokumentována ve skupině IE způsobených *S. aureus* ve 2,8 % epizod IE, v kontrolní skupině to bylo v 6,2 % všech epizod IE. Koronární tepny byly jediné místo, kde docházelo k embolizacím méně často ve skupině *S. aureus* ve srovnání s ostatními agens způsobujícími IE, nicméně toto bylo bez statistické signifikance (2,8 % vs 6,2 %, p=0,67). Embolizace do koronárních tepen dle našeho výzkumu byly častější u endokarditid mitrální chlopně (66,7 %) (Obrázek č. 5). Infarkt myokardu je vzácnou komplikací embolizace do koronární tepny ⁹¹. Toto bylo v jedné ze studií pozorováno u 17 z 586 (2,9 %) pacientů s infekční endokarditidou ⁹². U pacientů s infekční

endokarditidou, která byla komplikovaná infarktem myokardu, byla míra úmrtnosti téměř dvojnásobná než u pacientů s infekční endokarditidou bez infarktu myokardu (64 % vs 33 %) ⁸⁰. Naše data prokázala, že nemocniční úmrtnost pacientů, u kterých došlo k septickým embolizacím do koronárního řečiště, byla 50 % (3/6). Ve skupině kde k tomuto nedošlo byla celková nemocniční úmrtnost 17,1 % (19/111), rozdíl však nebyl statisticky signifikantní (p=0,08).

Nelze jasně říci jaká je nejlepší léčba této komplikace infekční endokarditidy, vhodné studie na toto téma chybí. Pro vysokou úmrtnost těchto pacientů je obnova koronární perfúze zcela zásadní ⁹³. U pacientů se septickou embolizací se trombolitikům obvykle snažíme vyhnout z důvodu rizika krvácení z eventuelně přítomných intracerebrálních mykotických aneuryzmat. Perkutánní transluminální angioplastika s sebou nese riziko distální embolizace, vývoje mykotické výdutě v místě balónkové dilatace nebo reokluze mobilním embolem ⁹⁴. Implantace stentu může zlepšit průchodnost cév, ale nese s sebou teoretické riziko infekce u bakteriemických pacientů. Perkutánní embolektomie byla také použita před nebo namísto implantace stentu ⁹⁵. Chirurgická embolektomie může být indikována u pacientů vyžadujících současné provedení koronárního bypassu či jiného chirurgického zákroku ⁹⁶.

Obrázek č. 5 99% stenóza první diagonální tepny způsobená septickou embolizací při IE



Tradiční indikace k chlopenní chirurgické léčbě k zabránění další embolizace byla arbitrárně stanovena na ≥ 2 proběhlé epizody^{11,34}. Tato kritéria však nezahrnují kožní embolizace či embolie, ke kterým došlo před zahájením léčby IE³⁴. Protože v průběhu prvních 2 týdnů antibiotické léčby dochází ke snížení embolického rizika, je časná operace s cílem zabránění katastrofických embolizačních příhod v časném průběhu léčby IE výhodou. Časná chirurgická intervence může zabránit primární nebo opakující se embolizaci, ale vystavuje pacienta bezprostřednímu a celoživotnímu riziku spojenému s náhradou chlopně.

3.6 Analýza B

3.6.1 Základní východiska

Cílem této analýzy bylo proti sobě separátně postavit epizody IE způsobené STAU a IE způsobené čtyřmi dalšími nejčastěji se objevujícími skupinami patogenů (streptokoky, enterokoky, koaguláza negativní stafylokoky a kultivačně negativní endokarditidy). Opět jsme hodnotili strukturální a funkční dopady IE.

3.6.2 Srovnání *Staphylococcus aureus* a koaguláza negativní stafylokoky

3.6.2.1 Výsledky

Tabulka č. 10 Demografická data pacientů s IE. Srovnání *Staphylococcus aureus* vs koaguláza negativní stafylokoky (KNS)

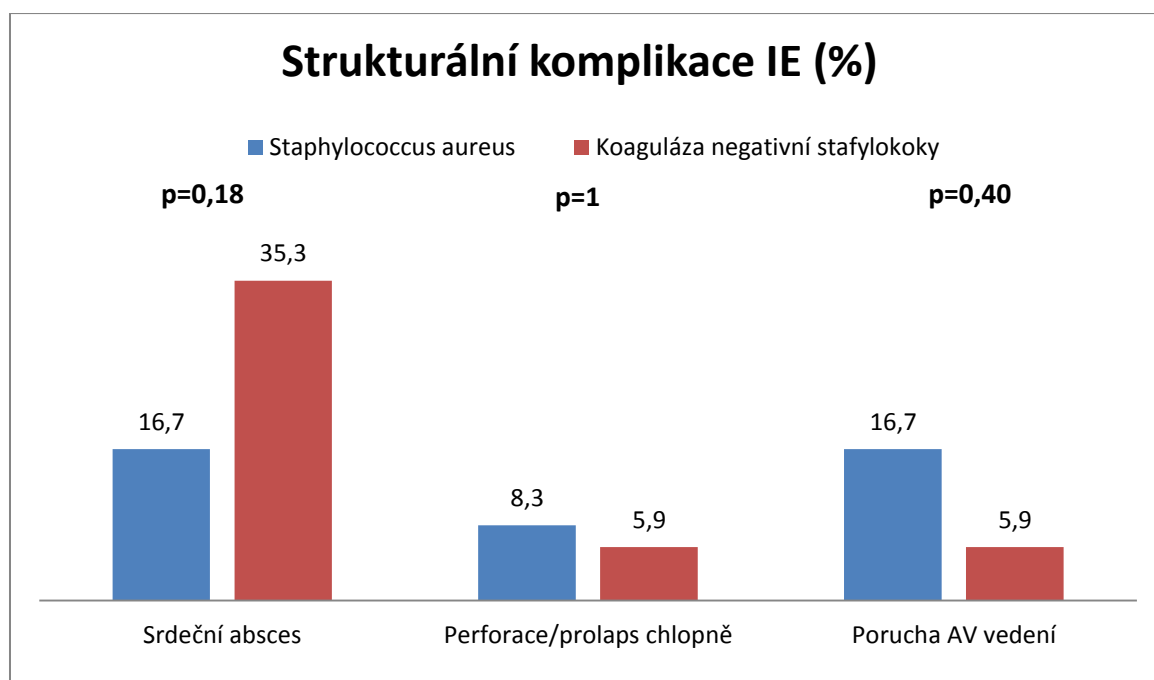
	Staphylococcus Aureus (STAU)	Koaguláza negativní stafylokoky (KNS)	p
Počet pacientů/epizod IE	32/36	16/17	-
Věk medián	64,1	64,7	0,56
Počet mužů/žen	25/7	14/2	0,70
Aortální chlopeč nativní/náhrada	14 (38,9 %) / 4 (11,1 %)	4 (23,5 %) / 7 (41,2 %)	0,36 0,03
Mitrální chlopeč nativní/náhrada	19 (52,8 %) / 0	3 (17,6 %) / 0	0,02
Trikuspidální chlopeč nativní/náhrada	1 (2,8 %) / 0	1 (5,9 %) / 0	0,54
Implantabilní přístroj/jiné	3 (8,3 %)	3 (17,6%) / 1 (5,9 %)	0,37
Indikace k KCH operaci/ výměně systému přístroje	10 (30,3 %) / 3 (100 %)	5 (35,7 %) / 3 (100 %)	1,00

Implantabilní přístroj- trvalý kardiostimulátor/kardioverter-defibrilátor; Jiné- pravá síň+ vena cava superior

Ve stáří pacientů nebyl mezi oběma skupinami rozdíl (64,1 vs 64,7 let, p=0,56). Rozložení pohlaví se v obou skupinách nelišilo (p=0,70). KNS v 58,8 % všech epizod

postihovaly protetické materiály, jak chlopně, tak systémy implantabilních přístrojů. Afinita k aortálním náhradám byla signifikantně vyšší ($p=0,03$) na straně KNS. U pacientů ze skupiny STAU jsme naopak evidovali významně více infekcí nativní mitrální chlopně ($p=0,02$). Pacienti byli v obou skupinách indikováni k chirurgické operaci přibližně stejně často (30,3 %, resp. 35,7 %, $p=1,00$) (Tabulka č. 10).

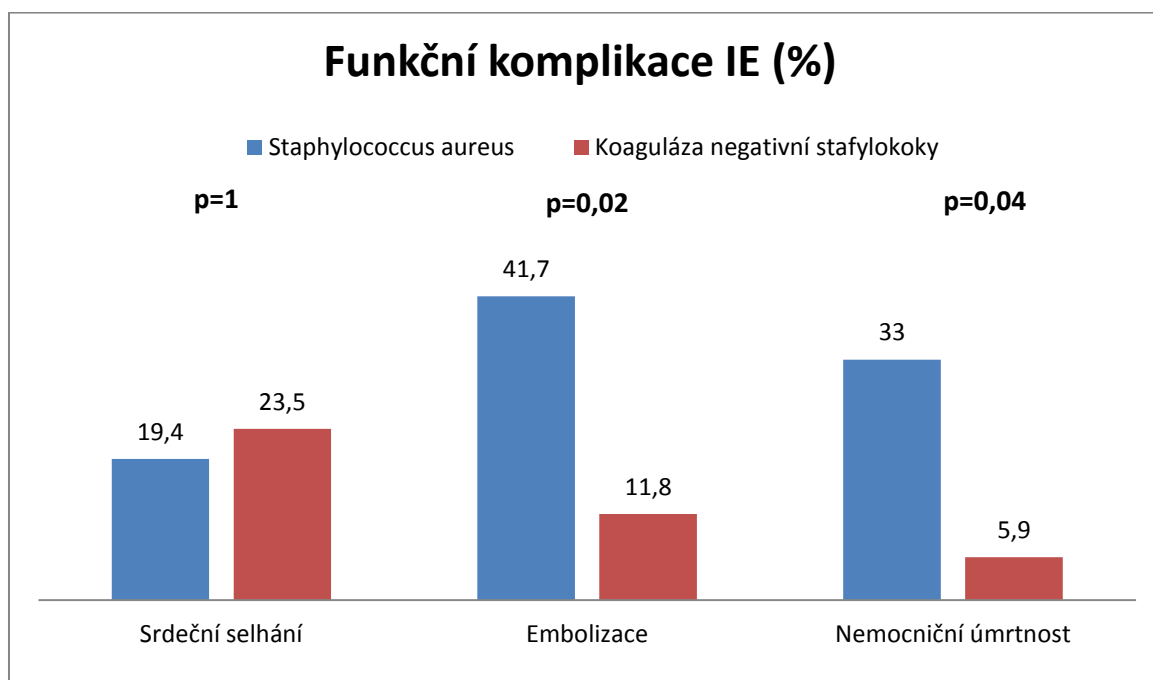
Graf č. 3 Strukturální komplikace IE. Srovnání STAU a KNS



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. 4 Funkční komplikace IE. Srovnání STAU a KNS



3.6.2.2 Diskuze

KNS jsou jedním z nejčastějších původců protetických endokarditid⁹⁷, jejich role při vzniku endokarditid nativních chlopní je však také dobře dokumentována⁹⁸⁻¹⁰⁰. 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 abscesů¹⁰¹. Ve studii Vivian Chu a kolektivu¹⁰² 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. aureum* tento rozdíl nedosáhl statistické signifikance ($p=0,18$). Musíme však podotknout jeden zajímavý fakt, a to že všechny epizody abscesů u KNS vznikly při protetické endokarditidě.

Stejná autorka publikovala studii ⁹⁹, 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 ¹⁰³⁻¹⁰⁵. Zajímavým výstupem této studie bylo zjištění, že epizody IE nativních chlopní způsobené KNS byly doprovázeny signifikantně vyšším zastoupením vzniku abscesu proti skupině IE způsobené *Staphylococem aureum* ($p=0,04$). 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. aurea* ($p=0,02$). Nemocniční úmrtnost byla ve skupině KNS pouhých 5,9 %, jiná studie ⁹³ 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* ($p=0,04$).

3.6.3 Srovnání *Staphylococcus aureus* a streptokoky

3.6.3.1 Výsledky

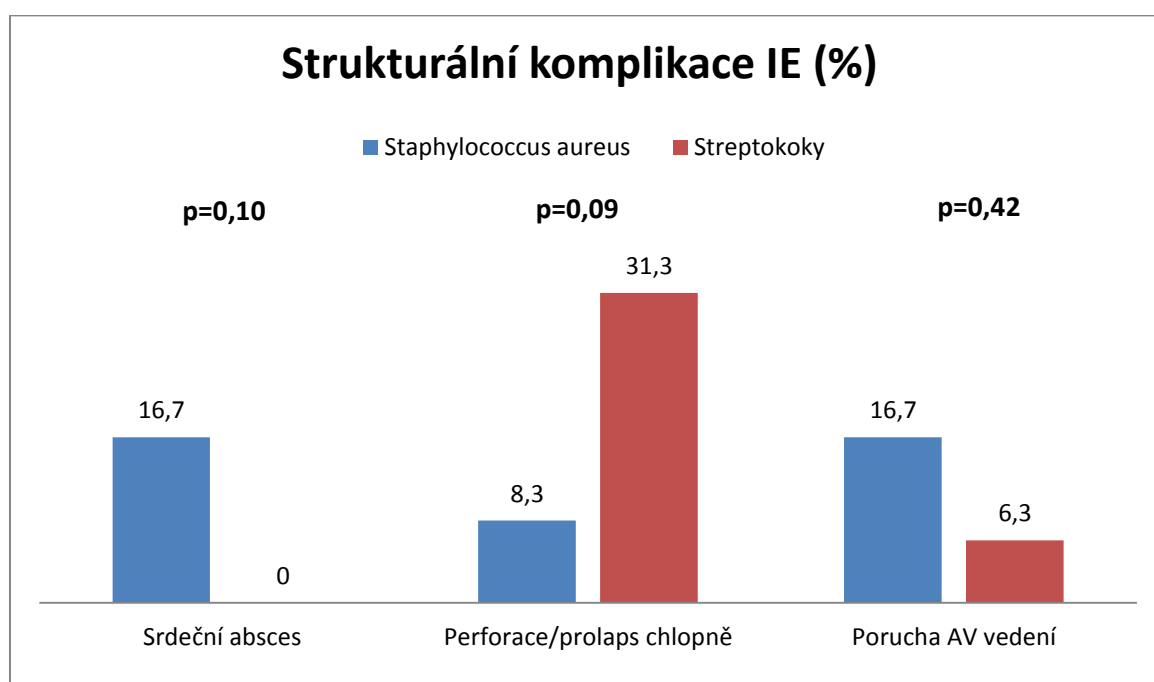
Tabulka č. 11 Demografická data pacientů s IE. Srovnání *Staphylococcus aureus* vs streptokoky

	Staphylococcus Aureus (STAU)	Streptokoky	p
Počet pacientů/epizod IE	32/36	16/16	-
Věk medián	64,1	49,4	0,02
Počet mužů/žen	25/7	12/4	1,00
Aortální chlopeň nativní/náhrada	14 (38,9 %) / 4 (11,1 %)	12 (75 %) / 0	0,03 0,30
Mitrální chlopeň nativní/náhrada	19 (52,8 %) / 0	4 (25%) / 0	0,08 1,00
Trikuspidální chlopeň nativní/náhrada	1 (2,8 %) / 0	0/0	1,00
Kardiostimulátor/Implantabilní kardioverter-defibrilátor	3 (8,3 %)	0	0,54
Indikace k KCH operaci/ výměně systému přístroje	10 (30,3 %) / 3 (100 %)	6 (37,5 %) / 0	0,53

Pacienti se streptokokovou IE byli výrazně mladší než pacienti se STAU endokarditidou (49,4 vs 64,1 let, $p=0,02$). Rozložení pohlaví se v obou skupinách nelišilo ($p=1,00$). Streptokoky postihovaly pouze nativní chlopně a neevidovali jsme v této skupině ani jednu recidivu či relaps IE. Oproti STAU streptokoky infikovaly převážně aortální chlopeň ($p=0,03$) (Tabulka č. 11).

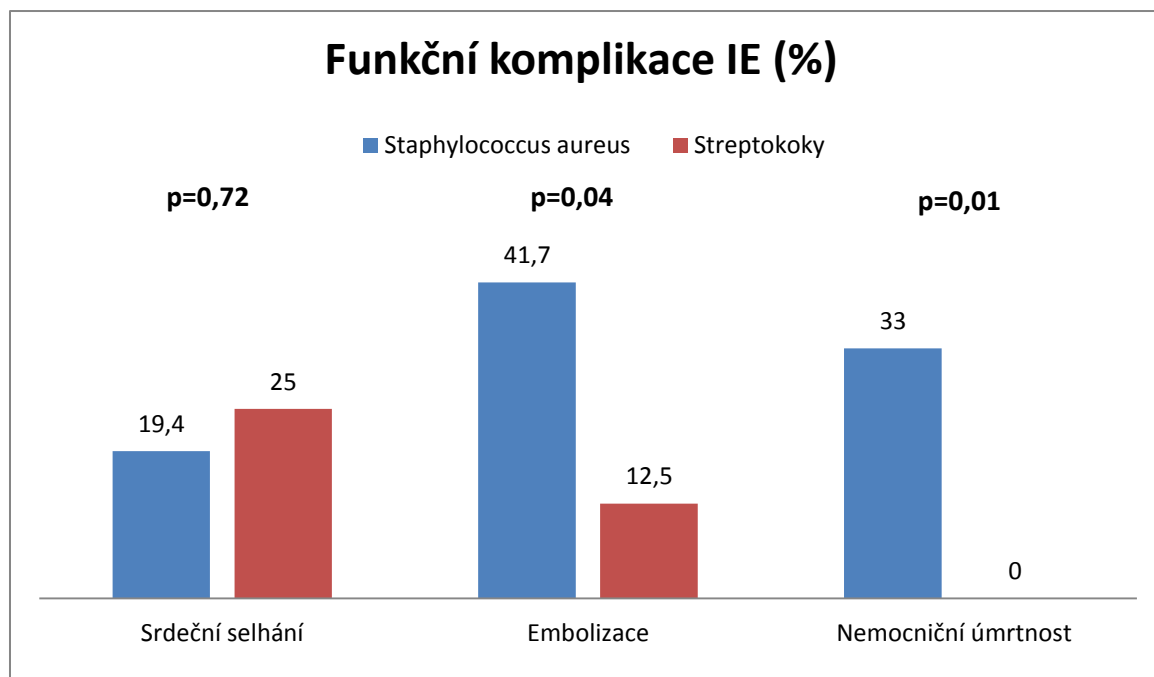
Streptokoky nezpůsobily ani v jednom případě vznik intrakardiálního abscesu v porovnání se skupinou *S. aureus*. Tento nálezn byl však bez statistické signifikance (16,7 % vs 0 %, $p=0,10$). V nově vzniklých poruchách AV vedení či ve schopnosti narušit integritu chlopně nebyl u obou skupin sledován významný 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 chlopenních 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



3.6.3.2 Diskuze

V předantibiotické a časně antibiotické éře byly streptokoky nejčastější příčinou IE, kdy zodpovídaly až za 80 % případů⁹¹. 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^{106,107}.

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 buňky¹⁰⁸.

Četnost případů IE způsobených streptokoky byl v naší studii 14 % epizod, což je podobné zastoupení, které se nyní uvádí v literatuře⁹⁹. 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 chlopenní 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 %).

3.6.4 Srovnání *Staphylococcus aureus* a enterokoky

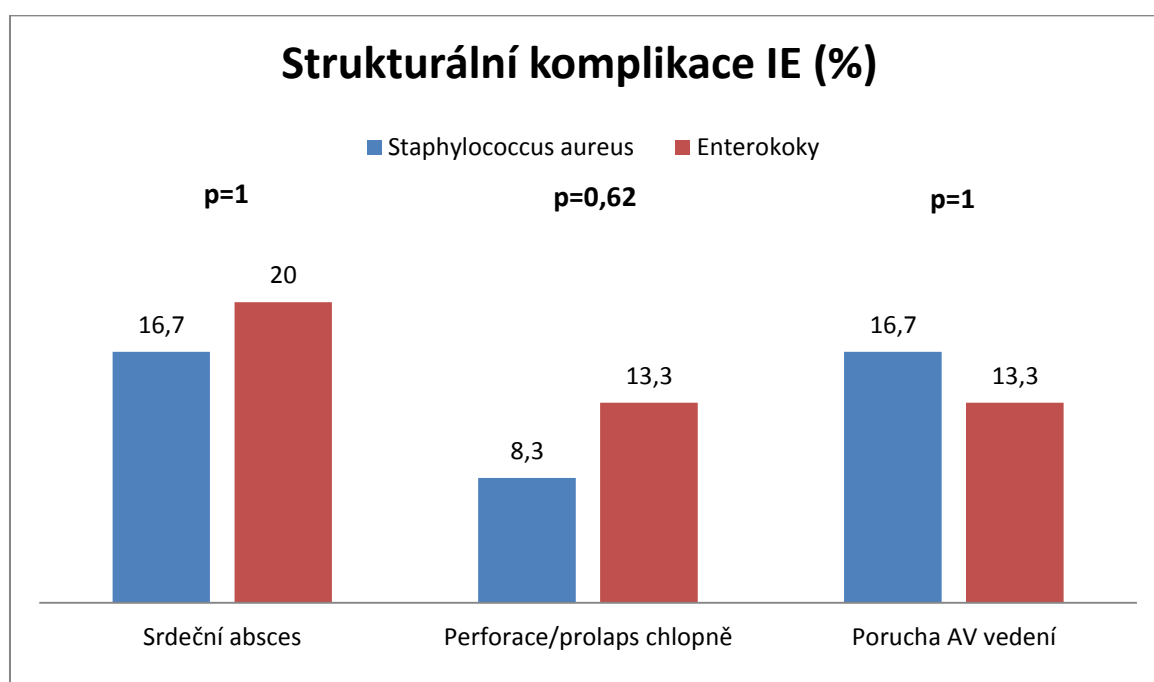
3.6.4.1 Výsledky

Tabulka č. 12 Demografická data pacientů s IE. Srovnání *Staphylococcus aureus* vs enterokoky

	Staphylococcus Aureus (STAU)	Enterokoky	p
Počet pacientů/epizod IE	32/36	12/15	-
Věk medián	64,1	58,2	0,79
Počet mužů/žen	25/7	11/1	0,41
Aortální chlopeň nativní/náhrada	14 (38,9 %) / 4(11,1 %)	5 (33,3 %) / 1 (6,7 %)	0,76 1,00
Mitrální chlopeň nativní/náhrada	19 (52,8 %) / 0	12 (80 %) / 0	0,12
Trikuspidální chlopeň nativní/náhrada	1 (2,8 %) / 0	0/0	1,00
Kardiostimulátor/Implantabilní kardioverter-defibrilátor	3 (8,3 %)	0	0,55
Indikace k KCH operaci/ výměně systému přístroje	10 (30,3 %) / 3 (100 %)	4 (26,7 %) / 0	1,00

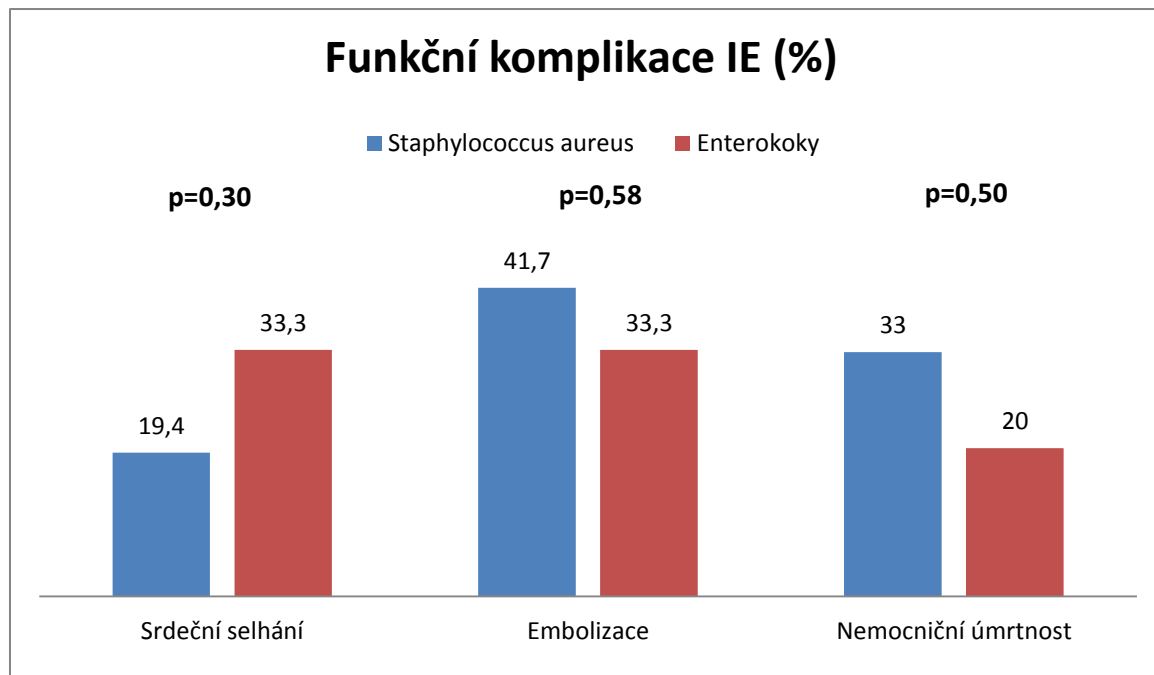
Pacienti s infekční endokarditidou způsobenou enterokoky byli jen mírně mladší (58,2 vs 64,1 let, $p=0,79$). Rozložení pohlaví se v obou skupinách nelišilo ($p=0,41$). Mezi oběma skupinami nebyl ve sledovaných demografických proměnných významný rozdíl (Tabulka č. 12). Mitrální chlopeň byla v enterokokové skupině napadena v 80 % všech epizod. Enterokoky nezpůsobily ani v jednom případě IE trikuspidální chlopně/implantabilního přístroje.

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



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. 8 Funkční 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).

3.6.4.2 Diskuze

Enterokoky představují po streptokokích a stafylokocích třetí nejčastější příčinnou agens infekční endokarditidy a jsou zodpovědné za 5 % až 20 % všech případů endokarditidy ^{109, 110}.

Srdeční selhání bylo v dřívějších studiích hlášeno u 16 % až 26 % pacientů ^{111, 112}, v nejrecentnější studii dokonce v 46 % všech případů ¹¹³. Tato studie proti sobě postavila 107 epizod IE způsobených enterokoky proti 314 epizodám IE při infekci Staphylococem aureem. Systémové embolizace byly dokumentovány signifikantně více při infekci Staphylococem aureem ($p<0,0001$). 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. aureu*. 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 letech¹¹³. Důvody nedostatečného zlepšení prognózy nejsou známy. Enterokoková mortalita byla v našem souboru 20 %.

3.6.5. Srovnání *Staphylococcus aureus* a kultivačně negativní IE

3.6.5.1 Výsledky

Tabulka č. 13 Demografická data pacientů s IE. Srovnání *Staphylococcus aureus* vs kultivačně negativní endokarditidy

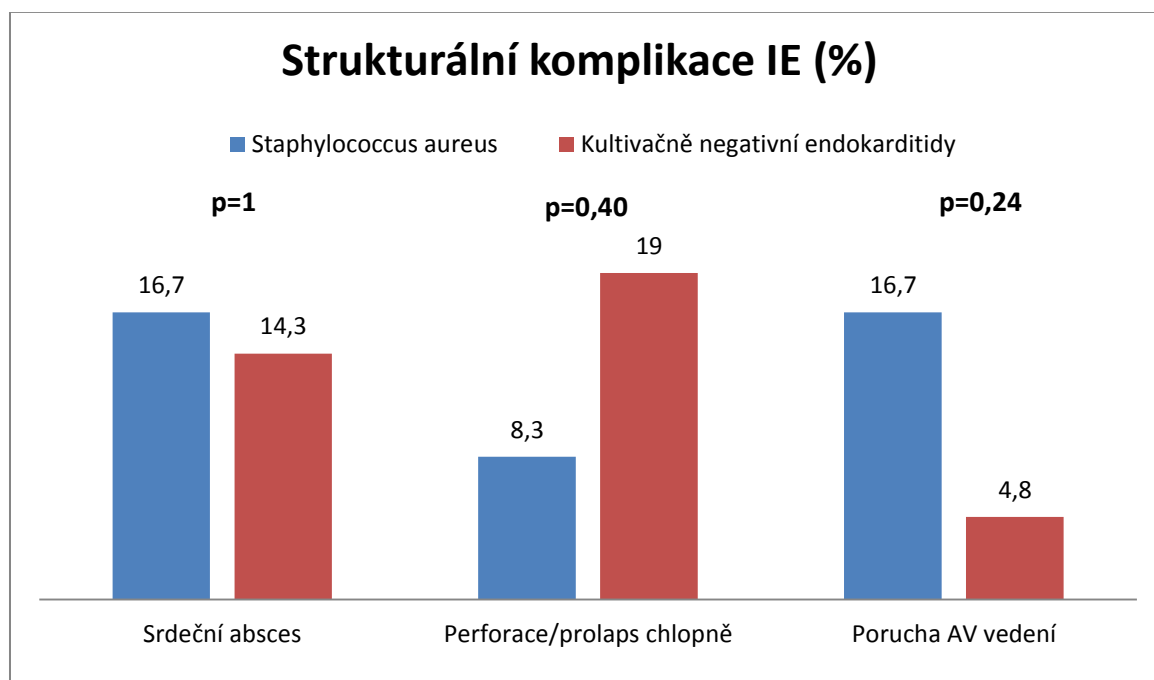
	Staphylococcus Aureus (STAU)	Kultivačně negativní endokarditidy (KNE)	P
Počet pacientů/epizod IE	32/36	18/21	-
Věk medián	64,1	65,3	0,77
Počet mužů/žen	25/7	13/5	0,74
Aortální chlopeň nativní/náhrada	14 (38,9 %) / 4 (11,1 %)	8 (38,1 %) / 5 (23,8 %)	1,00 0,27
Mitrální chlopeň nativní/náhrada	19 (52,8 %) / 0	6 (28,6 %) / 0	0,10
Trikuspidální chlopeň nativní/náhrada	1 (2,8 %) / 0	1 (4,8 %) / 0	1,00
Kardiostimulátor/Implantabilní kardioverter-defibrilátor	3 (8,3 %)	1 (4,8 %)	1,00
Indikace k KCH operaci/výměně systému přístroje	10 (30,3 %) / 3 (100 %)	7 (35 %) / 1 (100 %)	0,77

Mezi oběma skupinami nebyl ve sledovaných demografických proměnných významný rozdíl (Tabulka č. 13). Pacienti obou porovnávaných skupin byli přibližně stejně staří (65,3 vs 64,1 let, $p=0,77$). Rozložení pohlaví se v obou skupinách nelišilo ($p=0,74$). U infekcí S.

aureus byla distribuce infekce rozložena zhruba stejně na aortální i mitrální chlopeč (50 %, resp. 52,8 % epizod), KNE postihovala z největší části aortální chlopeč (61,9 % epizod). Jak STAU IE tak i KNE měly větší afinitu k nativním než protetickým chlopečům (91,7 %, resp. 66,7 %) (Tabulka č. 13).

Srdeční abscesy byly u obou sledovaných skupin přítomné v podobné míře (16,7 % vs 14,3 %, $p=1$). Četnost perforace/prolapsu chlopečů se v obou skupinách také významně nelišila (19 % vs 8,3 %, $p=0,40$). Ve skupině KNE se jednalo o dvě epizody perforací chlopečů a dvě epizody chlopečních 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).

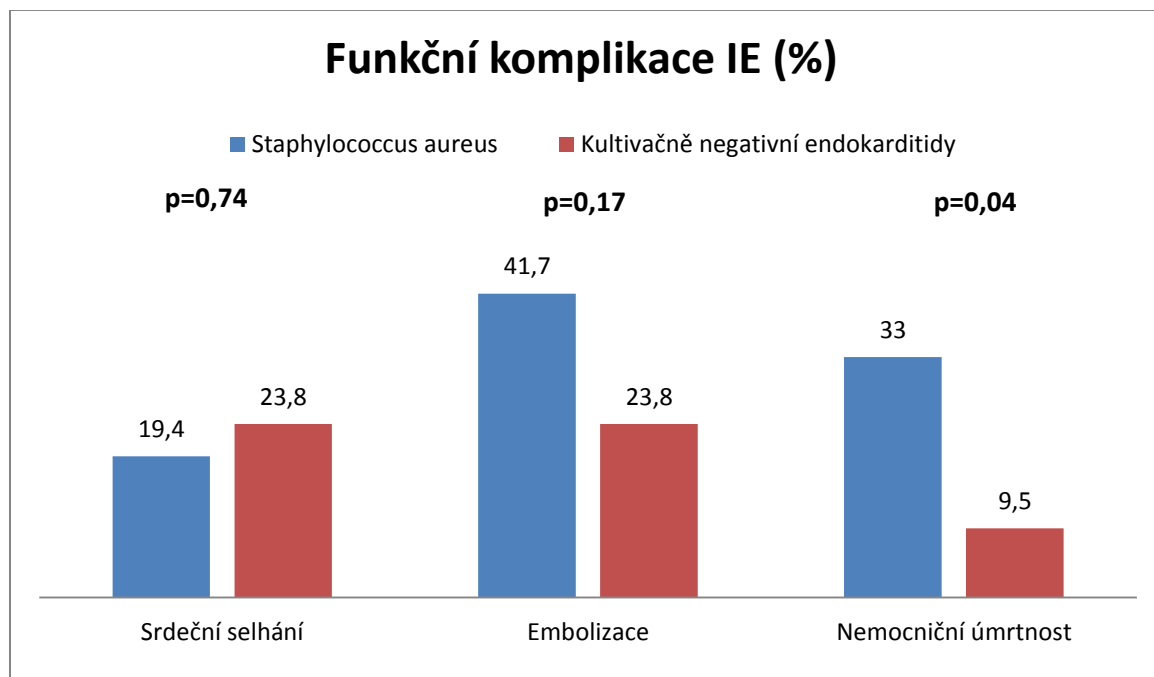
Graf č. 9 Strukturální komplikace IE. Srovnání STAU a KNE



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



3.6.5.2 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 literatury¹¹⁴⁻¹¹⁶ asi nejpravděpodobnější příčinou je však podávání antibiotik před odběrem krve na kultivaci. V naší kohortě tvořily KNE 18 % všech epizod.

Dle výsledků předchozích publikací^{114, 117, 118} 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 *Staphylococem 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.

4 ZÁVĚR

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 ($p=0,43$).

5 PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych chtěl poděkovat všem, kteří se podíleli na studiích o infekční endokarditidě a na mém postgraduálním studiu jako takovém. Dále také Internímu oddělení Fakultní nemocnice Hradec Králové, odkud pocházel sběr dat. Největší poděkování však patří panu docentu Janu Šochmanovi a panu profesoru Larry Baddourovi, kteří mi byli a jsou opravdovými mentory a moc si jich za to vážím. Bez jejich pomoci bych neměl možnost tuto dizertační práci zrealizovat.

6 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, Drozdz 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. Aschermann M. Kardiologie. Druhý díl. Praha: Galén, 2004. 862 - 864 s. ISBN 80-7262-290-0.
8. Beneš J. Infekční endokarditida. Praha:Triton, 2002. ISBN 80-7254-254-0.
9. Swanton's Cardiology: A concise guide to clinical practice Sixth Edition By R. H. Swanton and S. Banerjee. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2008. ISBN: 978-1-405-17819-8.
10. Hricák V. Infekčná endokarditida. Bratislava: Slovak Academic Press, 2001. ISBN: 80-88908-93-0.

11. 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.
12. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology*. Third Edition. Rochester: Mayo Clinic scientific press and Informa healthcare USA, Inc, 2007. ISBN 0-8493-9057-5.
13. Rosendorff C. *Essential Cardiology. Principles and Practice*. Second edition. 565-567 s. New Jersey: Humana Press Inc. 2005. eISBN 1-59259-918-4.
14. Gagliardi JP, Nettles RE, McCarty DE, 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 data base. *Clin Infect Dis* 1998;26:1165–1168.
15. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts: a 15-year follow-up study. *Ann Int Med* 1992;117:567–572.
16. Erbel R, Rohmann S, Drexler M et al.: Improved diagnostic value of echokardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J* 1988; 9: 43-53.
17. Birmingham GD, Rahko PS, Ballantyne F. Improved detection of infective endocarditis with transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1992; 123: 774-81.
18. Beneš J. Mikrobiologická diagnostika infekční endokarditidy. *Postgraduální medicína*, 2010, roč. 12, příloha 1.
19. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for the diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-9.

20. Handlová P. Infekční endokarditida. Diplomová práce 2010. Universita Pardubice, Fakulta zdravotnických studií. 17-18 s.
21. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Micro Rev* 2001;14:177-207.
22. Fowler VG, Jr., Scheld WM., Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections. In Mamdeuu GE., Bennett JE., Dolin R. (Eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone, 2005, p. 975–1022.
23. Dodds GA, Sexton DJ, Durack DT, Bushore TM, Corey GR, Kisslo J. Negative predictive value of the Duke criteria for infective endocarditis. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 403–407.
24. Bassetti S, Battagay M. Staphylococcus aureus infections in injection drug users: risk factors and prevention strategies. *Infection*. 2004; 32: 163–169.
25. Diekema DJ, Beach ML, Pfaller MA, Jones RN; SENTRY Participants Group. Antimicrobial resistance in viridans group streptococci among patients with and without the diagnosis of cancer in the USA, Canada, and Latin America. *Clin Microbiol Infect*. 2001; 7: 152–157.
26. Chambers HF. The changing epidemiology of Staphylococcus aureus. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7: 178–182.
27. Naimi TS, LeDell KH, Boxrud DJ, et al. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Minnesota, 1996–1998. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 990–996.
28. Sperber SJ, Levine JF, Gross PA. Persistent MRSA bacteremia in a patient with low linezolid levels. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 675–676.
29. Kim EL, Ching DL, Pien FD. Bacterial endocarditis at a small community hospital. *Am J Med Sci*. 1990; 299: 87–93.

30. San Roman JA, Vilacosta I, Zamorano JL, Almeria C, Sanchez-Harguindey L. Transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21: 1226–1230.
31. Salgado CD, Farr BM, Calfe DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 131–139.
32. Mestres CA, Chuquiure JE, Claramonte X, et al. Long-term results after cardiac surgery in patients infected with the human immunodeficiency virus type-1 (HIV). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 23: 1007–1016.
33. Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines: indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Infect Dis Clin N Am* 2002;16:453–475.
34. Alsip SG, Blackstone EH, Kirklin JW, Cobbs CG. Indications for cardiac surgery in patients with active infective endocarditis. *Am J Med* 1985;78(Suppl 6B):138–148.
35. Karchmer AW, Stinson EB. The role of surgery in infective endocarditis. In: Remington JS, Schwartz MN, eds. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases.* New York, NY: McGraw-Hill; 1980; 124–157.
36. Jung JY, Saab SB, Almond CH. The case for early surgical treatment of left-sided primary infective endocarditis: a collective review. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975; 70: 509–518.
37. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association, from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Diseases in the Young. *JAMA* 1997;277:1794–1801.
38. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995; 332: 38-44.

39. Alsip SG, Blackstone EH, Kirklin JW, Cobbs CG. Indications for cardiac surgery in patients with active infective endocarditis. *Am J Med.* 1985; 78: 138–148.
40. 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.
41. 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.
42. Blumberg EA, Karalis DA, Chandrasekaran K, et al. Endocarditis-associated paravalvular abscesses: do clinical parameters predict the presence of abscess. *Chest.* 1995; 107: 898–903.
43. Becher H, Hanrath P, Bleifeld W, Bleese N. Correlation of echocardiographic and surgical findings in acute bacterial endocarditis. *Eur Heart J.* 1984; 5: 67–70.
44. Arnett EN, Roberts WC. 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. *Am J Cardiol.* 1976; 38: 281–292.
45. Fericola DJ, Roberts WC. Frequency of ring abscess and cuspal infection in active infective endocarditis involving bioprosthetic valves. *Am J Cardiol.* 1993; 72: 314–323.
46. Carpenter JL. Perivalvular extension of infection in patients with infectious endocarditis. *Rev Infect Dis.* 1991; 13: 127–138.
47. 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.
48. Daniel WG, Schroder E, Nonnast-Daniel B, Lichtlen PR. Conventional and transoesophageal echocardiography in the diagnosis of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 1984; 8: 287–292.
 49. Leung DY, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Role of transoesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscesses. *Br Heart J*. 1994; 72: 175–181.
 50. Rohmann S, Seifert T, Erbel R, et al. Identification of abscess formation in native-valve infective endocarditis using transesophageal echocardiography: implications for surgical treatment. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1991; 39: 273–280.
 51. Daniel WG, Mugge A, Martin RP, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med*. 1991; 324: 795–800.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.

56. Ross D. Allograft root replacement for prosthetic endocarditis. *J Card Surg.* 1990; 5: 68–72.
57. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines: assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiol Clin.* 2003; 21: 273–282.
58. Mills J, Utley J, Abbott J. Heart failure in infective endocarditis: predisposing factors, course and treatment. *Chest.* 1974; 66: 151–157.
59. Stinson EB. Surgical treatment of infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1979; 22: 145–168.
60. 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.
61. 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.
62. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003; 348:138–150.
63. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet.* 2005; 365:63–78.
64. Kumar A, Haery C, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock. *Crit Care Clin.* 2000; 16:251–287.
65. Court O, Kumar A, Parrillo JE, et al. Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2002; 6:500–507.
66. Levy RJ, Deutschman CS. Evaluating myocardial depression in sepsis. *Shock.* 2004; 22:1–10.

67. Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock. A heart story since the 1960s. *Intensive Care Med.* 2006; 32:799–807.
68. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ. An assessment of myocardial function in human sepsis utilizing ECG gated cardiac scintigraphy. *Chest.* 1981; 80:579–586.
69. 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.
70. 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.
71. Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med.* 1997; 23:553–560.
72. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med.* 2007 Jun;35(6):1599-608.
73. 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.
74. 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.
75. 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.

76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1069-1076.
81. Mocchegiani R, Nataloni M. Complications of infective endocarditis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2009 Dec;9(4):240-8.
82. 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.
83. 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.
84. 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.

85. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, Bailey K, Tajik AJ, Taliercio CP, Guiliani ER, Wilson WR. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med.* 1991; 114: 635–640.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Glazier JJ. Interventional treatment of septic coronary embolism: sailing into uncharted and dangerous waters. *J Interv Cardiol.* 2002; 15:305–307.
91. 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.
92. Manzano MC, Vilacosta I, San Roman JA, et al. Acute coronary syndrome in infective endocarditis. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60:24–31.

93. 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.
94. Khan F, Khakoo R, Failing C. Managing embolic myocardial infarction in infective endocarditis: current options. *J Infect*. 2005; 51:e101–105.
95. Gazier JJ, McGinnity JG, Spears JR. Coronary embolism complicating aortic valve endocarditis: treatment with placement of an intracoronary stent. *Clin Cardiol*. 1997; 20:885–888.
96. Baek MJ, Kim HK, Yu CW, Na CY. Surgery with surgical embolectomy for mitral valve endocarditis complicated by septic coronary embolism. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33:116–118.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Miele PS, Kogulan PK, Levy CS, et al. Seven cases of surgical native valve endocarditis caused by coagulase-negative staphylococci: an underappreciated disease. *Am Heart J*. 2001; 142: 571–576.

101. 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.
102. 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.
103. Huebner J, Goldmann DA. Coagulase-negative staphylococci: role as pathogens. *Annu Rev Med* 1999; 50:223–36.
104. Rupp ME, Archer GL. Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis* 1994; 19:231–43.
105. Kaye D. Infecting microorganisms. In: Kaye D, ed. Baltimore: University Park Press, 1976:43–54.
106. 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.
107. 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.
108. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002 Jun;16(2):297-318.
109. 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.

110. 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.
111. Herzstein J, Ryan JL, Mangi RJ, et al. Optimal therapy for enterococcal endocarditis. *Am J Med.* 1984;76:186–191.
112. Megran DW. Enterococcal Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 1992;15:63–71.
113. 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.
114. 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.
115. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med.* 2001;345:1318–30.
116. 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.
117. Cannady Jr PB, Sanford JP. Negative blood cultures in infective endocarditis: a review. *South Med J.* 1976;69:1420–4.
118. 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.

7 PUBLIKACE AUTORA

7.1 V časopise s impakt faktorem

- 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.
- 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.

7.2 V časopise bez impakt faktorů

- 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.

7.2 Sdělení a abstrakta na mezinárodních konferencích

- 1) Correa de Sa D, Tleyjeh I, Schultz J, Thomas J, Bachuwar A, Pazdernik M, Anavekar N, Steckelberg J, Wilson W, Baddour LM. Recent trends in the epidemiology of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. 10th International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections. Naples, IT, 26.04.2009 - 28.04.2009. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2009, 33(suppl. 2), S2. ISSN 0924-8579.

- 2) Correa de Sa D, Tleyjeh I, Schultz J, Thomas J, Bachuwar A, Pazdernik M, Anavekar N, Steckleberg J, Wilson W, Baddour LM. Long-Term Survival of Infective Endocarditis: a Population-Based Study in Olmsted Country, Minnesota. American College of Cardiology 58th Annual Scientific Session. Orlando, US, 28.03.2009 - 31.03.2009. Journal of the American College of Cardiology. 2009, 53(10), A388. ISSN 0735-1097.
- 3) Pazdernik M, Malek I, Koudelkova E, Sochman J, Kautzner J. Is contemporary medication regimen after heart transplantation more myelotoxic?. Congress of the European Society of Cardiology (ESC). München, DE, 25.08.2012 - 29.08.2012. European heart journal. 2012, 33(suppl. 1), 208. ISSN 0195-668X.

7.3 Sdělení a abstrakta z národních konferencí

- 1) Pazderník M, Koudelková E, Lefflerová K, Řezáč P, Zapletal R, Sedláček K, Kautzner J. Změna programace implantabilního kardioverteru-defibrilátoru indukovaná radioterapií močového měchýře. XX. Výroční kongres ČKS. Brno 5/2012

8 SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ

Obrázek č. 1 Vegetace na mitrální chlopni při IE

Obrázek č. 2 Základní dvě analýzy dizertační práce

Obrázek č. 3 Hodnocené patofyziologické proměnné

Obrázek č. 4 Kompletní AV blok u pacienta Enterokokovou IE a vytvořeným intrakardiálním abscesem

Obrázek č. 5 99% stenóza první diagonální tepny způsobená septickou embolizací při IE

Tabulka č. 1 Modifikovaná Durackova diagnostická kritéria IE

Tabulka č. 2 Demografická data pacientů s IE. Srovnání *Staphylococcus aureus* vs Ostatní agens mimo *Staphylococcus Aureus*

Tabulka č. 3 Srovnání abscesů u obou skupin

Tabulka č. 4 Incidence embolizačních epizod z celkového počtu epizod IE dané skupiny

Tabulka č. 5 Riziko embolizace v souvislosti s lokalizací vegetace

Tabulka č. 6 Charakteristika epizod IE s embolizací do věnčitých tepen

Tabulka č. 7 Užití logistické regrese pro mortalitu, skupinu a embolii současně mezi oběma skupinami

Tabulka č. 8 Délka vegetací ve sledovaných skupinách

Tabulka č. 9 Vztah mezi délkou vegetace a systémovou embolizací

Tabulka č. 10 Demografická data pacientů s IE. Srovnání *Staphylococcus aureus* vs koaguláza negativní stafylokoky (KNS)

Tabulka č. 11 Demografická data pacientů s IE. Srovnání *Staphylococcus aureus* vs streptokoky

Tabulka č. 12 Demografická data pacientů s IE. Srovnání Staphylococcus aureus vs enterokoky

Tabulka č. 13 Demografická data pacientů s IE. Srovnání Staphylococcus aureus vs kultivačně negativní endokarditidy

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9 SEZNAM ZKRATEK

ATB	Antibiotická terapie
AV	Atrio-ventrikulární (síňo-komorový)
CMP	Cévní mozková příhoda
CT	Computed tomography (Výpočetní tomografie)
EKG	Elektrokardiogram
EF	Ejekční frakce
IE	Infekční endokarditida
GIT	Gastro-intestinální trakt
HACEK	Haemophilus aphrophilus, Actinobacillus actinomycetecomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae
HCD	Horní cesty dýchací
I.V.	intra-venózní
KCH	Kardiochirurgie
KNE	Kultivačně negativní endokarditidy
KNS	Koaguláza negativní Stafylokoky
KSS	Kongestivní srdeční selhání
LK	Levá komora
MIC	Minimální inhibiční koncentrace
MSS	Městnavé srdeční selhání
NO	Oxid dusnatý
NTE	Nebakteriální trombotická endokarditida
NVE	Native valve endocarditis (IE nativní chlopně)
NYHA	New York Heart Association

OR	Odds ratio
PMCH	Prolaps mitrální chlopně
PVE	Prosthetic valve endokarditis (IE na chlopenní protéze)
RIA	Ramus interventricularis anterior
RTG	Vyšetření Rentgenovým zářením
SS	Srdeční selhání
STAU	Staphylococcus aureus
S. aureus	Staphylococcus aureus
TTE	Transtorakální echokardiografické vyšetření
TEE	Transesofageální echokardiografické vyšetření
UZ	Ultrazvukové vyšetření