

Antibiotická léčba infekční endokarditidy

Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP, Společnosti pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP a České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP

Jiří Beneš¹, Pavla Paterová², Lukáš Bauer³, Václav Musil⁴, Marek Štefan⁵

¹ Klinika infekčních nemocí 3. LF UK a FN Bulovka, Praha

² Ústav klinické mikrobiologie, LF a FN Hradec Králové

³ Oddělení klinické farmacie, FN Bulovka, Praha

⁴ Klinika dětských infekčních nemocí, LF a FN Brno

⁵ Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

Platnost od 1.10.2024. Plánovaná revize 1.10.2029.

Úvod	str. 1
Tabulky s doporučenými režimy antibiotické léčby	str. 1
Principy antibiotické léčby IE	str. 4
Praktické poznámky k nejčastěji používaným antibiotikům	str. 6
Doporučená iniciální a empirická léčba IE	str. 8
Doporučená antibiotická léčba streptokokové endokarditidy	str. 9
Doporučená antibiotická léčba stafylokokové endokarditidy	str. 10
Doporučená antibiotická léčba enterokokové endokarditidy	str. 11
Doporučená léčba endokarditidy vyvolané jinými G+ bakteriemi	str. 12
Doporučená léčba endokarditidy vyvolané G- bakteriemi	str. 12
Monitorování průběhu léčby	str. 13
Ukončení antibiotické léčby a následná péče	str. 14
Ambulantní léčba IE	str. 15

Úvod

Evropská kardiologická společnost vydala na podzim 2023 aktualizovaný Doporučený postup diagnostiky a léčby infekční endokarditidy [1], který byl následně přejat četnými národními kardiologickými společnostmi, včetně České kardiologické společnosti ČLS JEP [2]. V těchto guidelines je věnována velká pozornost zobrazovacím metodám využitelným pro diagnostiku infekční endokarditidy (IE) a jsou zde předložena doporučení pro řešení různých speciálních situací. Bohužel v oblasti antibiotické léčby i antibiotické profylaxe v souvislosti se zdravotnickými výkony obsahuje text guidelines četné nedostatky a chyby [3]. Tři české odborné společnosti proto vytvořily vlastní Doporučený postup antibiotické léčby infekční endokarditidy, který by měl sloužit jako vodítko pro lékaře pracující v České republice.

Následující doporučení nejsou právně závazná a nezbavují ošetřujícího lékaře zodpovědnosti vycházet ze znalosti SPC léčivých přípravků a zvážit u každého pacienta individuální okolnosti diagnostiky a léčby.

Tabulky s doporučenými režimy antibiotické léčby

V následujících tabulkách jsou popsány doporučené antibiotické režimy pro dospělé a dětské pacienty. Dávkování pro dospělé pacienty platí pro nemocné se standardní farmakokinetikou (hmotnost 60-100 kg, normální funkce ledvin). U dávkování pro děti je nutné respektovat zásadu, že vypočtená dávka nesmí přesáhnout dávku stanovenou pro dospělé pacienty.

Uvedené léčebné režimy jsou určeny pro základní orientaci ošetřujících lékařů. Infekční endokarditida je natolik komplexní nemoc, že antibiotickou terapii je často potřeba individualizovat podle vlastností mikroba i pacienta a ovšem i s ohledem na vývoj nemoci, včetně různých komplikujících okolností. Léčba endokarditidy by proto vždy měla být konzultována s odborníky v nemocničním antibiotickém týmu.

Tab. 1: Doporučené antibiotické režimy pro iniciální/empirickou léčbu infekční endokarditidy

Antibiotická kombinace	Doporučená denní dávka		Použití
	dospělí	děti	
oxacilin <i>nebo</i> flucloxacilin + ampicilin + ceftriaxon	12-18 g (6 dávek) 12 g (4-6 dávek) 12 g (4-6 dávek) 4 g (2 dávky)	300 mg/kg 200-300 mg/kg 200-300 mg/kg 50-100 mg/kg	Základní kombinace pro léčbu akutních i subakutních IE. Pokrývá <i>S. aureus</i> (MSSA), streptokoky, <i>E. faecalis</i> , bakterie skupiny HACEK a většinu enterobakterií.
oxacilin <i>nebo</i> flucloxacilin + ampicilin + gentamicin	12-18 g (6 dávek) 12 g (4-6 dávek) 12 g (4-6 dávek) 3 mg/kg 1x denně	300 mg/kg 200-300 mg/kg 200-300 mg/kg 3 mg/kg 1x denně	Klasická kombinace, spektrum účinku je prakticky stejné jako v předchozím případě. Tuto kombinaci nelze použít při renální insuficienci.
ampicilin + ceftriaxon	12 g (4-6 dávek) 4 g (2 dávky)	200-300 mg/kg 50-100 mg/kg	Vhodné pro léčbu ne-akutních komunitních IE. Pokrývá streptokoky, <i>E. faecalis</i> , bakterie skupiny HACEK a většinu enterobakterií.
vankomycin	25 mg/kg na úvod, dále podle hladin v séru		Vhodné pro léčbu komunitních IE u pacientů alergických na beta-laktamy. Pokrývá stafylokoky (vč. MRSA a CoNS), streptokoky a enterokoky.
vankomycin + ceftriaxon	25 mg/kg na úvod, dále podle hladin v séru 4 g (2 dávky)	25 mg/kg na úvod, dále podle hladin v séru 50-100 mg/kg	Vhodné pro iniciální léčbu komunitních IE u pacientů alergických na penicilin. Pokrývá stafylokoky (vč. MRSA a CoNS), streptokoky, enterokoky, bakterie skupiny HACEK a většinu enterobakterií.
vankomycin + rifampicin ^a + amikacin ^b	25 mg/kg na úvod, dále podle hladin v séru 900-1200 mg 20 mg/kg 1. den, dále podle hladin v séru	25 mg/kg na úvod, dále podle hladin v séru 20 mg/kg 20 mg/kg 1. den, dále podle hladin v séru	Vhodné pro léčbu nozokomiálních IE, včetně infekcí s biofilmem. Pokrývá stafylokoky (vč. MRSA a CoNS), streptokoky, enterokoky a částečně nozokomiální gramnegativní bakterie. Významné riziko nefrotoxicity.
daptomycin + rifampicin ^a + amikacin ^b	10-12 mg/kg 900-1200 mg 20 mg/kg 1. den, dále podle hladin v séru	10-12 mg/kg 20 mg/kg 20 mg/kg 1. den, dále podle hladin v séru	Vhodné pro léčbu nozokomiálních IE, včetně infekcí s biofilmem. Spektrum účinku jako předchozí, nižší riziko nefro- a ototoxicity.
vankomycin + meropenem ± amikacin ^b	25 mg/kg na úvod, dále podle hladin v séru 2 g na úvod, dále 6-8 g (3-4 dávky) 20 mg/kg 1. den, dále podle hladin v séru	25 mg/kg na úvod, dále podle hladin v séru 30 mg/kg úvod, dále 60 mg/kg/den 20 mg/kg 1. den, dále podle hladin v séru	Vhodné pro iniciální léčbu závažných akutně probíhajících nozokomiálních infekcí a sepsí, včetně IE. Pokrývá stafylokoky (vč. MRSA a CoNS), streptokoky, enterokoky a nozokomiální gramnegativní bakterie.

Zkratky: MSSA – *Staphylococcus aureus* citlivý k oxacilinu (methicillin-sensitive *S. aureus*); HACEK – gramnegativní bakterie rodů *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* a *Kingella*; MRSA – *Staphylococcus aureus* rezistentní k oxacilinu; CoNS – koaguláza-negativní stafylokoky

^a kombinace obsahující rifampicin jsou indikovány jen u infekcí, kde předpokládáme tvorbu biofilmu a současně není možné odstranit ložisko infekce mechanickou cestou (operace, extrakce)

^b zatímco gentamicin je v této tabulce pojímán jako antibiotikum vhodné pro dosažení synergického účinku proti streptokokům nebo enterokokům, amikacin by měl navíc sloužit jako samostatně působící antibiotikum proti gramnegativním bakteriím; proto je zde použito vyšší dávkování

Tab. 2: Doporučená antibiotická léčba endokarditidy způsobené streptokoky dobře citlivými k penicilinu ($MIC_{PEN} \leq 0,25$ mg/l)

Situace	Antibiotikum	Doporučená denní dávka	
		dospělí	děti
Standardní režim	penicilin G	12-18 mil.j. v 6 dávkách	200 000 j/kg v 6 dávkách
	ampicilin	8-12 g ve 4-6 dávkách	150-200 mg/kg ve 4-6 dávkách
	ceftriaxon ^a	2 g 1x denně	50 mg/kg 1x denně
	vankomycin ^b	úvodní dávka 25 mg/kg, dále ve 2-3 dávkách, podle hladin v séru	
Zkrácený režim	penicilin G + gentamicin	12-18 mil.j. v 6 dávkách 3 mg/kg 1x denně	200 000 j/kg v 6 dávkách 3 mg/kg 1x denně
	ampicilin + gentamicin	8-12 g ve 4-6 dávkách 3 mg/kg 1x denně	150-200 mg/kg ve 4-6 dávkách 3 mg/kg 1x denně
	ceftriaxon ^a	2 g 1x denně	50 mg/kg v jedné dávce
	+ gentamicin	3 mg/kg 1x denně	3 mg/kg 1x denně

^a vhodný při nezávažné či sporné alergii na peniciliny v anamnéze nebo při ambulantní léčbě (OPAT)

^b podává se při závažné alergii na peniciliny (hypotenze, šok, otoky, dušnost) nebo při obavách ze zkřížené alergie na peniciliny i cefalosporiny

Tab. 3: Doporučená antibiotická léčba endokarditidy způsobené streptokoky se sníženou citlivostí k penicilinu (MIC_{PEN} v intervalu 0,25-2,0 mg/l)

Antibiotikum	Doporučená denní dávka	
	dospělí	děti
penicilin G + gentamicin	30 mil.j. v 6 dávkách 3 mg/kg 1x denně	200 000-300 000 j/kg v 6 dávkách 3 mg/kg 1x denně
ampicilin + gentamicin	12-18 g ve 4-6 dávkách 3 mg/kg 1x denně	200-300 mg/kg ve 4-6 dávkách 3 mg/kg 1x denně
ceftriaxon ^a + gentamicin	4 g v 1-2 dávkách 3 mg/kg 1x denně	50-100 mg/kg v 1-2 dávkách 3 mg/kg 1x denně
vankomycin ^b	úvodní dávka 25 mg/kg, dále ve 2-3 dávkách, podle hladin v séru	

^a vhodný při nezávažné či sporné alergii na peniciliny v anamnéze nebo při ambulantní léčbě (OPAT); u hospitalizovaných nemocných se ceftriaxon podává ve dvou denních dávkách.

^b podává se při závažné alergii na peniciliny (hypotenze, šok, otoky, dušnost) nebo při obavách ze zkřížené alergie na peniciliny i cefalosporiny; vankomycin je také lékem volby proti streptokokům rezistentním k penicilinu ($MIC_{PEN} > 2$ mg/l).

Tab 4: Doporučená antibiotická léčba endokarditidy způsobené *Staphylococcus* spp.

Situace	Antibiotikum	Doporučená denní dávka	
		dospělí	děti
Stafylokoky citlivé k oxacilinu	oxacilin	12-18 g v 6 dávkách	300 mg/kg v 6 dávkách
	flucloxacilin	12 g ve 4-6 dávkách	200-300 mg/kg ve 4-6 dávkách
	cefazolin	8-12 g ve 4 dávkách	200-300 mg/kg ve 4 dávkách
	vankomycin	úvodní dávka 25 mg/kg, dále ve 2-3 dávkách, podle hladin v séru	
	daptomycin + fosfomycin	10-12 mg/kg 1x denně 16-24 g ve 3-4 dávkách	10-12 mg/kg 1x denně 200-400 mg/kg ve 3-4 dávkách
Stafylokoky rezistentní k oxacilinu	vankomycin	úvodní dávka 25 mg/kg, dále ve 2-3 dávkách, podle hladin v séru	
	daptomycin + ceftarolin	10-12 mg/kg 1x denně 1800 mg ve 3 dávkách	10-12 mg/kg 1x denně 24-36 mg/kg ve 3 dávkách
	daptomycin + fosfomycin	10-12 mg/kg 1x denně 16-24 g ve 3-4 dávkách	10-12 mg/kg 1x denně 200-400 mg/kg ve 3-4 dávkách

Pozn.: Při léčbě protézové endokarditidy se k popsaným antibiotickým režimům přidává rifampicin 900-1200 mg/den ve 2-3 dílčích dávkách; u dětí tomu odpovídá dávka 20 mg/kg a den.

Tab. 5: Doporučená antibiotická léčba endokarditidy způsobené *Enterococcus* spp.

Antibiotikum	Doporučená denní dávka	
	dospělí	děti
ampicilin + ceftriaxon ^a	12-18 g ve 4-6 dávkách 4 g ve 2 dávkách	200-300 mg/kg ve 4-6 dávkách 50-100 mg/kg ve 2 dávkách
ampicilin + gentamicin ^{ab}	12-18 g ve 4-6 dávkách 3 mg/kg 1x denně	200-300 mg/kg ve 4-6 dávkách 3 mg/kg 1x denně
ampicilin + daptomycin ^a	12-18 g ve 4-6 dávkách 10-12 mg/kg 1x denně	200-300 mg/kg ve 4-6 dávkách 10-12 mg/kg 1x denně
vankomycin + gentamicin ^b	25 mg/kg na úvod, dále ve 2-3 dávkách, podle hladin v séru 3 mg/kg 1x denně	
daptomycin + fosfomycin	10-12 mg/kg 1x denně 16-24 g ve 2-3 dávkách	10-12 mg/kg 1x denně 200-400 mg/kg ve 3-4 dávkách
daptomycin + ertapenem ^c	10-12 mg/kg 1x denně 2 g 1x denně	není doporučeno pro nedostatek dat

^a tyto režimy je možné použít jen u infekcí způsobených *Enterococcus faecalis*, nejsou účinné proti *E. faecium*

^b gentamicin se podává jen prvních 14 dnů léčby

^c tato kombinace je použitelná při ambulantní léčbě enterokokové endokarditidy, kdy ertapenem slouží jako náhrada ampicilinu

Principy antibiotické léčby IE

Přístup k antibiotické léčbě IE je jiný než u běžných infekcí, z několika důvodů [4,5]:

- Matrix vegetace tvoří hustá síť tvořená fibrinovými vlákny a adherovanými trombocyty, a tato síť je neprostupná pro leukocyty. Bakterie uvnitř vegetace jsou tak chráněny před fagocytujícími buňkami a imunitní systém je nedokáže zničit. Antibiotická léčba proto musí být volena tak, aby poskytovala spolehlivý baktericidní účinek a nebyla závislá na podpoře ze strany imunitního systému.
- Fibrino-trombocytární prostorová síť, která tvoří matrix vegetace, je prostupná pro malé molekuly. K bakteriím uvnitř vegetace tedy proudí glukóza, aminokyseliny a další živiny obsažené v plasmě, a zároveň proud plasmy odnáší metabolické zplodiny bakterií. Za těchto výhodných podmínek se

bakterie dokáží ve vegetaci pomnožit do tisíckrát větší hustoty, než jakou by dosáhly v běžné tkáni. V levém srdci je proud krve rychlejší, a to bakteriím umožňuje dosáhnout hustoty kolem $10^9/g$ tkáně. Vyšší hustota bakterií znamená více cílů, které musí antibiotika zasáhnout. Z tohoto důvodu může být účinek antibiotik zpomalen; popsaný mechanismus se největší měrou uplatňuje u vankomycinu a dalších glykopeptidů.

- Bakterie natěsnané do vysoké hustoty nakonec sníží rychlost svého metabolismu a zpomalí rychlost svého množení. Ve stavu metabolického klidu se stávají odolnějšími vůči antibiotikům.

V důsledku uvedených souvislostí musí být k léčbě používána baktericidní antibiotika, léčba musí být intenzivní a musí trvat až do úplného zničení bakteriální populace přítomné ve vegetaci. Pro správné nastavení antibiotického režimu je potřeba znát nejen původce nemoci, ale také jeho citlivost k antibiotikům, a to číselně vyjádřenou. Základním údajem, ke které se citlivost mikrobů vztahuje, je hodnota MIC, čili minimální inhibiční koncentrace.

Jestliže se nepodaří zachytit bakterie kultivačně z krve nebo vzácně i jiného relevantního materiálu, snižuje se naděje na úspěšné vyléčení, a to zejména v případě, že původce nemoci disponuje nějakými mechanismy rezistence. Proto je při podezření na IE extrémně důležité odebrat správným způsobem hemokultury ještě před zahájením antibiotické terapie.

U endokarditid postihujících implantované materiály (chlopenní protézy, vodiče kardiostimulátoru apod.) je situace ještě složitější, protože na povrchu umělé hmoty bakterie obvykle vytvářejí biofilm. Mnohá antibiotika do biofilmu špatně pronikají; to platí pro β -laktamy, vankomycin i aminoglykosidy. Proto musí být antibiotická léčba u tohoto typu endokarditid razantnější a delší, a přesto může selhat. Jediným spolehlivým postupem, jak vyléčit infekci spojenou s tvorbou biofilmu, je kombinace antibiotické terapie s mechanickým odstraněním ložiska čili excíí implantovaného materiálu.

Původci IE jsou nejčastěji grampozitivní bakterie (>90 %). V současné době jsou nejčastějšími původci komunitních endokarditid stafylokoky (40-45 %), dále streptokoky (30-35 %) a enterokoky (cca 10 %). Na jiné určené grampozitivní bakterie připadá <5 % případů. Podíl stafylokokových endokarditid se zvyšuje v populacích s častějším výskytem nitrožilní toxikomanie, podíl streptokokových endokarditid roste mezi lidmi se sníženou hygienou dutiny ústní. Gramnegativní bakterie včetně skupiny HACEK vyvolávají dohromady asi 5 % endokarditid, houby <2 % (viz obr. 1) [4].

V rozsáhlých multicentrických studiích často vychází 10-30 % případů bez zjištění etiologie [6]. Většinu z tohoto počtu však tvoří endokarditidy způsobené nekultivovatelným agens, ale endokarditidy způsobené citlivými bakteriemi (zpravidla viridujícími streptokoky), u nichž byly hemokultury odebrány až po zahájení antibiotické léčby.

U pacientů, kterým je poskytována zdravotnická péče, stoupá podíl IE způsobených koagulázanegativními stafylokoky a enterokoky, v menší míře i nefermentujícími gramnegativními tyčinkami a houbami [4,7].

Doporučená schémata antibiotické léčby byla vypracována pro nejčastější původce IE. Základními léky jsou obvykle tzv. stěnová antibiotika, tj. antibiotika, která u bakterií blokují syntézu buněčné stěny, respektive peptidoglykanu. V praxi jde obvykle o peniciliny, cefalosporiny a vankomycin. Hlavní předností penicilinů a cefalosporinů je razantní baktericidní účinek a zároveň netoxičnost. Hlavní předností vankomycinu je baktericidní účinek vůči většině grampozitivních bakterií a nízké riziko závažných nežádoucích účinků při správném používání.

S výjimkou rifampicinu jsou antibiotika u hospitalizovaných pacientů na začátku léčby podávána výhradně parenterálně.

Praktické poznámky k nejčastěji používaným antibiotikům [8,9]

Beta-laktamová antibiotika (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy) mají razantní baktericidní účinek, který se uplatňuje především na bakterie ve stadiu množení.

Velmi obecně je možné říci, že penicilinová antibiotika působí lépe proti grampozitivním bakteriím a anaerobům, zatímco cefalosporiny jsou účinnější proti gramnegativním mikrobům. Karbapenemy jsou záložní antibiotika s velmi širokým spektrem, určená hlavně k léčbě infekcí vyvolaných rezistentními kmeny bakterií.

Pro dosažení optimálního účinku beta-laktamových antibiotik je potřeba, aby se koncentrace antibiotika v cílové tkáni pohybovaly nad úrovní MIC pokud možno po celou dobu léčby. Proto jsou hodnoty biologického poločasu velmi významné; zároveň je právě u těchto antibiotik nezbytné dodržování předepsaných intervalů mezi jednotlivými dávkami.

Dvojice ampicilin-amoxicilin a oxacilin-flucloxacilin, které jsou zmiňovány v tabulkách i v dalším textu, mají vždy shodné spektrum působení, ale liší se farmakokinetikou. Amoxicilin se od ampicilinu odlišuje především dobrou biologickou dostupností při vstřebávání z GIT (70-80 % vs. 35-50 %)[10]. Flucloxacilin se ve srovnání s oxacilinem také vyznačuje lepším vstřebáváním z GIT (50-70 % vs. 30-40 %) a navíc má i delší biologický poločas (1 hod vs. 30 min)[10], takže je možné ho podávat nejen ve čtyřhodinových, ale i v šestihodinových intervalech.

Beta-laktamová antibiotika (a stejně i vankomycin) je možné podávat i ve formě kontinuálních infuzí; tento způsob léčby endokarditidy je teoreticky nejúčinnější, v praxi však naráží na problémy se stabilitou roztoků, která klesá v závislosti na teplotě, osvětlení a dalších okolnostech.

Upozorňujeme, že v poslední době narůstá možnost měřit plazmatické koncentrace různých beta-laktamových antibiotik (meropenemu, oxacilinu, ampicilinu a dalších). Pro pacienty je jistě nebezpečné poddávkování, s rizikem je však spojeno i předávkování [11]. Monitorování plazmatických koncentrací je zvláště potřebné u pacientů se změněnou farmakokinetikou (obezita, kachexie, renální insuficience, jaterní cirhóza apod.). V konkrétních situacích doporučujeme kontaktovat klinického farmaceuta.

Beta-laktamová antibiotika jsou vzhledem k lidskému organismu netoxická. Hlavním rizikem při podání vysokých dávek jsou flebitidy v místě podání a přechodná encefalopatie, která se může manifestovat jako delirium nebo kóma. Potenciálně závažnými nežádoucími účinky jsou rovněž alergie a střevní dysmikrobie, včetně klostridiové kolitidy; tyto nežádoucí účinky však nelze hodnotit jako projev toxicity. Podrobnosti o rizicích zkřížené alergie mezi cefalosporiny a peniciliny jsou popsány v přehledu [12].

Vankomycin je baktericidní antibiotikum, účinné proti většině grampozitivních bakterií. Podobně jako beta-laktamová antibiotika zabraňuje bakteriím tvořit nebo opravovat buněčnou stěnu. Nevýhodou vankomycinu je pomalejší působení a potenciální nefro- a ototoxicita. Vankomycin má poměrně úzké terapeutické rozpětí; při použití monoterapie můžeme očekávat úspěšnost léčby za předpokladu, že původce nemoci má MICVAN ≤ 1 mg/l [13].

Aplikace je vždy formou pomalé nitrožilní infuze, lze se řídit pravidlem, že vykapání 1 g roztoku vankomycinu má trvat minimálně 1 hodinu; přesnější poučka praví, že 10 mg vankomycinu má vykat za 1 minutu. I krátkodobé urychlení infuze může způsobit vyplavení histaminu, které se projeví zarudnutím kůže, případně i dušností a hypotenzí. Tento stav byl v literatuře od roku 1959 označován jako red man syndrom; ve snaze o dosažení politické korektnosti je tento termín v posledních letech opouštěn a nahrazován souslovím „vancomycin flushing syndrome (VFS)“ [14,15]. VFS není projevem alergie, po odeznění příznaků lze vankomycin pacientovi nadále podávat. Na druhou stranu je nutné vědět, že pravá alergická reakce na podání vankomycinu se také může vzácně vyvinout, a když se to

stane, bude mít podobný průběh. Oba stavy lze klinicky nejlépe odlišit právě pomocí údaje o rychlosti aplikace infuze.

Léčba vankomycinem začíná podáním úvodní dávky, jejíž velikost záleží na hmotnosti pacienta (25 mg/kg); tento princip platí pro dospělé i dětské pacienty [16]. Velikost dalších dávek se řídí renálními parametry, přičemž účinnost a bezpečnost léčby je kontrolována monitorováním plazmatických koncentrací [13]. Údolní plazmatické koncentrace (trough) by se při použití 12hodinového dávkovacího intervalu měly pohybovat v rozpětí 15-20 mg/l, při kontinuálním podání v rozpětí 20-25 mg/l. Pro základní rychlou orientaci při podávání vankomycinu lze využít programů, které jsou k dispozici na webu [17].

Daptomycin je rovněž baktericidní antibiotikum účinné proti většině gram pozitivních bakterií. Působí razantně, usmrcuje i bakterie ve stavu metabolického klidu. Při eventuelním podání v rámci léčby pravostranné IE je potřeba vědět, že daptomycin je inaktivován plicním surfaktantem, proto ho nelze použít ke zvládnutí plicních infekcí. Rezistence na daptomycin může vzniknout i v průběhu léčby, proto se v terapii závažných infekcí daptomycin vždy kombinuje s dalším antibiotikem.

Podle SPC je daptomycin registrován pro léčbu pravostranné, ale nikoli levostranné endokarditidy [18]. To lze vysvětlit tím, že při pravostranné endokarditidě je koncentrace bakterií ve vegetacích o několik řádů nižší než u endokarditidy levostranné, proto je léčba pravostranné endokarditidy snadnější. Chceme-li daptomycin použít pro léčbu levostranné endokarditidy, musíme používat vyšší dávkování, tj. 10-12 mg/kg/den [19,20].

Daptomycin se ředí bez protřepávání (nesmí vzniknout pěna) a jen ve fyziologickém roztoku. Léčba je spojena s rizikem poškození kosterních svalů (nikoli myokardu), proto je nutné 2x týdně kontrolovat hladinu kreatinínázy v séru.

Fosfomycin inhibuje syntézu buněčné stěny bakterií podobně jako beta-laktamová antibiotika, ale na rozdíl od nich působí již v počáteční fázi syntézy peptidoglykanu, a proto nevykazuje zkříženou rezistenci. Působí proti řadě bakterií, včetně stafylokoků, enterokoků a gramnegativních tyčinek. Nevýhodou je snadný vznik rezistence, i v průběhu léčby; je proto nutné podávat ho vždy v kombinaci s dalším účinným přípravkem.

Fosfomycin není přímo toxický, ale při léčbě je nutné kontrolovat renální funkce, jaterní enzymy, krevní obraz a hladiny minerálů v séru. Fosfomycin se ředí jen do roztoku 5% glukózy. Maximální jednotlivá dávka je 8 g, maximální denní dávka 24 g [21].

Aminoglykosidová antibiotika (gentamicin, amikacin) se vyznačují rychlým baktericidním působením, i na bakterie ve stavu metabolického klidu. Účinek je zaměřen zejména proti gramnegativním bakteriím, v menší míře i proti stafylokokům. Význam aminoglykosidů v léčbě IE se v poslední době snižuje [22], stále však patří k cenným antibiotikům.

Streptokoky i enterokoky jsou vůči aminoglykosidům přirozeně rezistentní, přesto ale aminoglykosidy v kombinaci s beta-laktamovými antibiotiky nebo s vankomycinem vykazují synergii, která je klinicky významná a v praxi se využívá. V této indikaci lze použít gentamicin i amikacin, gentamicinu se však obecně dává přednost, protože většina studií byla provedena právě s ním.

Od popsané přirozené rezistence enterokoků a streptokoků je nutno odlišit případy tzv. vysoké rezistence (HLAR, high level aminoglykoside resistance), definované hodnotou MIC_{GEN} ≥128 mg. Při HLAR se bakterie stávají zcela odolnými vůči aminoglykosidům a synergický účinek se neuplatňuje. V našich podmínkách se bohužel HLAR vyskytuje velmi často (> 30 %) v populacích enterokoků, což citelně omezuje využití gentamicinu v terapii IE [23].

Dávkování gentamicinu při léčbě gramnegativních infekcí je při dobré funkci ledvin 5-7 mg/kg (adjustované hmotnosti), s korekcí podle naměřených plazmatických koncentrací. Vypočtená denní dávka se podává vždy najednou (once daily). U streptokokových a enterokokových endokarditid se gentamicin podává v nižších dávkách, tj. 3 mg/kg; k dosažení synergického účinku se stěnovými antibiotiky stačí nižší plazmatické koncentrace [24].

Názory na to, zda v této indikaci má být vypočtená denní dávka podána najednou nebo rozděleně, se v literatuře různí. U endokarditid vyvolaných viridujícími streptokoky vycházela účinnost léčby při obou způsobech podání shodná [25,26] a jednorázové podání je pak preferováno kvůli nižší nefrotoxicitě [27]. U enterokokových endokarditid je k dispozici méně dat a preference jednorázového podání se opírá o experimentální studie [28,29] a o analogii s předchozí situací.

Hlavní nežádoucí vlastností aminoglykosidů je nefro- a ototoxicita, přičemž postižení ledvin je komplexní a nezahrnuje jen tubulární lézi [30]. Při léčbě je vždy zapotřebí udržovat dobrou hydrataci pacienta. Pro eliminaci nefrotoxicity se monitorují jednak renální funkce, jednak údolní plazmatické koncentrace, které u gentamicinu nesmějí přestoupit 1 mg/l. Pro základní rychlou orientaci lze stejně jako u vankomycinu využít kalkulačku dostupnou na síti [17]. Vzhledem k tomu, že toxicita se zvyšuje s délkou podávání a může se projevit i při dodržování terapeutických koncentrací, doporučuje se nepřekračovat 14denní dobu podávání.

Rifampicin je baktericidní antibiotikum vyhrazené především pro léčbu tuberkulózy. Rifampicin však vykazuje velmi dobrou účinnost i proti stafylokokům a používá se zejména v situacích, kdy očekáváme nebo víme, že bakterie rostou ve formě biofilmu. Rifampicin je jedním z mála baktericidních antibiotik, které do biofilmu proniká. Vzhledem k tomu, že se k rifampicinu může vytvořit rezistence i v průběhu léčby, zahajuje se jeho podávání obvykle až po 3-5 dnech terapie stěnovými antibiotiky, poté co se sníží celková nálož bakterií v organismu a ustane bakterémie.

Rifampicin může být podáván orálně, protože se velmi dobře vstřebává z GIT, podmínkou však je, aby byl užíván nalačno, tj. minimálně 1 hod před jídlem a aspoň 2 hodiny po jídle. Terapie rifampicinem obvykle začíná nižší dávkou, tj. 600-900 mg/den, a po 5-7 dnech se přechází na plné dávkování. Tento postup vychází z faktu, že rifampicin je mohutným induktorem aktivity jaterních cytochromů. Jaterní enzymy rifampicin metabolizují a inaktivují, proto po zvýšení jejich aktivity je nutné zvýšit i dávkování rifampicinu, aby se jeho účinnost udržela na dostatečné úrovni. Zvýšení aktivity jaterních cytochromů může měnit koncentraci i četných dalších léků, proto je vhodné před zahájením léčby konzultovat klinického farmaceuta. Klinickou kontrolou úspěšného vstřebávání rifampicinu je změna zbarvení pacientovy moči do hnědooranžova po celou dobu terapie.

Doporučená iniciální a empirická léčba IE

Iniciální (úvodní, počáteční) léčba se podává po odběru hemokultur, přičemž se předpokládá, že během 2-5 dnů bude tato terapie upravena podle zjištěného kultivačního nálezu. Tím se iniciální léčba změní na cílenou léčbu, která by měla využívat hlavně úzkospektrá antibiotika.

Empirická léčba je termín vyhrazený pro případy, kdy se terapie vede tzv. naslepo, bez znalosti etiologie. Empirická léčba musí být vedena tak, aby pokrývala všechny nejpravděpodobnější původce, a přesto je zatížena rizikem selhání. Obvykle je také provázena větším rizikem různých nežádoucích účinků, včetně postantibiotické kolitidy.

Základní klinické rozvaha: Jestliže není známa etiologie IE, je nutné volit kombinaci antibiotik, která spolehlivě pokrývá *S. aureus* a enterokoky; přitom je možné se spolehnout, že taková kombinace bude

účinná i proti viridujícím streptokokům, které jsou obecně dobře citlivé. Tímto způsobem bude pacient zajištěn proti >90 % původců komunitních endokarditid (obrázek 1).

Jestliže endokarditida vznikla v souvislosti s poskytovanou zdravotní péčí, je nutné počítat s nozokomiálními patogeny, které jsou rezistentní k běžným antibiotikům. Volbu antibiotické léčby je za těchto okolností nezbytné konzultovat s místním antibiotickým střediskem.

Při výběru antibiotika je výhodné vzít v úvahu i klinický průběh nemoci:

- Akutní průběh endokarditidy se septickými teplotami a mnohočetnými embolizací do orgánů a/nebo do kůže je typický pro infekci způsobenou *S. aureus*.
- Akutní (septická) endokarditida vzniklá v nemocničním prostředí nutí pomýšlet na stafylokokovou etiologii (*S. aureus*, včetně kmenů MRSA), ale i na infekci způsobenou rezistentními kmeny enterobakterií (*E. coli*, klebsiely) nebo nefermentujících tyčinek (pseudomonády).
- U subakutně probíhající endokarditidy vzniklé v komunitě lze podat kombinaci antibiotik sestávající z ampicilinu a ceftriaxonu, která je namířena proti viridujícím streptokokům, *Enterococcus faecalis* a bakteriím skupiny HACEK. Tato kombinace má i mírný protistafylokokový účinek, který by u subakutně probíhající stafylokokové endokarditidy stačil k překrytí 2-3 dnů iniciální léčby.

Různé varianty antibiotických režimů použitelných při iniciální nebo empirické léčbě IE ukazuje tabulka 1.

Doporučená léčba streptokokové endokarditidy

Poznámky k etiologii: Endokarditidu vyvolávají zejména viridující streptokoky, kteří jinak žijí jako komenzálové a příležitostné patogeny v dutině ústní (orální streptokoky) a také ve střevním traktu (nejvýznamnější z nich je *Streptococcus gallolyticus*, podle dřívější taxonomie nazývaný *Streptococcus bovis*). Tyto bakterie mají vysokou afinitu k pojivové tkáni srdečních chlopní. Naopak vysoce patogenní druhy streptokoků (*Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*) vyvolávají endokarditidu jen zřídka.

Podobné vlastnosti jako viridující streptokoky, včetně schopnosti infikovat srdeční chlopně, mají i bakterie rodů *Granulicatella*, *Abiotrophia* a *Gemella*. Nález těchto bakterií v hemokultuře by měl lékaře vždy vést k podezření na infekční endokarditidu a k indikaci echokardiografického vyšetření.

Poznámky k průběhu nemoci: Endokarditida způsobená viridujícími streptokoky mívá obvykle subakutní průběh a při správné léčbě i dobrou prognózu. Větší riziko komplikací (destrukce chlopně, subvalvární absces, embolizace) lze očekávat u endokarditid vyvolaných *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. anginosus*, *S. intermedius* a *S. constellatus*, a rovněž rody *Granulicatella* a *Abiotrophia*. Proto je u endokarditid této etiologie nutná zvýšená opatrnost při ukončování léčby. Mnozí autoři doporučují prodloužení doby podávání antibiotik o 1-2 týdny.

Poznámky k antibiotické léčbě: Streptokoky jsou obecně citlivé k penicilinu a netvoří beta-laktamázy. Lékem volby je penicilin. Aminopeniciliny nebo cefalosporiny mohou mít výhodnější farmakokinetické vlastnosti, ale zároveň je jejich podávání spojeno s vyšším rizikem postantibiotické kolitidy. Používání potencovaných aminopenicilinů (amoxicilin/kyselina klavulanová, ampicilin/sulbaktam) je nevhodné.

Účinek beta-laktamových antibiotik lze zvýšit kombinací s aminoglykosidem (gentamicin). Tato kombinace působí synergicky a umožňuje zkrátit dobu léčby, avšak za cenu potenciální nefrotoxicity. Riziko nefrotoxicity je možné snížit dobrou hydratací pacienta, monitorováním plazmatických koncentrací gentamicinu a renálních funkcí a omezením celkové doby podávání gentamicinu na 2 týdny.

Vankomycin se používá zejména při závažné alergii na penicilinová antibiotika (hypotenze, otoky, dušnost), kdy vzhledem k možnosti zkřížené alergie nelze použít ani cefalosporiny.

Doporučená doba léčby streptokokové endokarditidy při podávání samotného stěnového antibiotika činí 4 týdny u endokarditid postihujících nativní chlopně (NVE) a 6 týdnů u protézových endokarditid (PVE). Doporučené antibiotické režimy jsou zobrazeny v tabulkách 2 a 3. Při podávání kombinace s gentamicinem (zkrácené režimy) trvá léčba 2-3 týdny.

Doporučená léčba stafylokokové endokarditidy

Poznámky k etiologii: Nejčastějším původcem komunitní endokarditidy je *Staphylococcus aureus*. Tento mikrob se u lidí přirozeně vyskytuje na nosní sliznici a také na kůži. Zdrojem bakterémie mohou být hnisavé afekce kůže a podkoží, u většiny postižených se však zdroj nepodaří nalézt.

Ostatní stafylokoky, běžně označované jako koaguláza-negativní stafylokoky (CoNS), kolonizují stejné oblasti jako *S. aureus*. Tyto bakterie mají afinitu zejména k různým umělým povrchům a jsou tedy známy jako vyvolavatelé endokarditid postihujících mechanické srdeční protézy. Mohou infikovat také různé implantáty, konduity, defibrilátory, kardiovertery a ovšem i katetry centrálních žil.

Poznámky k průběhu nemoci: Endokarditida způsobená *S. aureus* probíhá obvykle jako akutní onemocnění s vysokými horečkami a třesavkami, běžné jsou i časně septické embolizace do mozku, sleziny, ledvin, ale i do koronárních arterií, do kůže nebo do sliznic. Kožní embolizace postihují zejména ruce nebo nohy, jsou mnohočetné a asymetrické. Slizniční embolizace mohou být nejspíše patrné na spojivkách. Ke stabilizaci klinického stavu dochází často až po 1-2 týdnech intenzivní léčby. Nezřídka se stává, že horečnatý či septický stav přetrvává v důsledku nezléčených sekundárních ložisek infekce, typicky abscesů v parenchymatózních orgánech, kostech nebo kloubech. Vyléčení těchto sekundárních ložisek většinou vyžaduje chirurgickou intervenci.

Koaguláza-negativní stafylokoky vyvolávají spíše plíživé infekce, embolizace jsou podstatně vzácnější. Problém antibiotické léčby spočívá v tom, že tyto mikroby jsou zpravidla více rezistentní než *S. aureus* a často také v místě infekce vytvářejí biofilm. V takovém případě samotná antibiotická léčba nestačí a musí být doplněna chirurgickou extrakcí infikovaného materiálu.

Poznámky k antibiotické léčbě: Stafylokoky jsou až na vzácné výjimky rezistentní k penicilinu i k aminopenicilinům a neuplatňuje se u nich synergie mezi beta-laktamovými antibiotiky a aminoglykosidy. Lékem volby jsou protistafylokokové peniciliny, v našich podmínkách tedy oxacilin a flucloxacilin. Flucloxacilin je stejně účinný jako oxacilin, má však výhodnější farmakokinetiku. Jako alternativu v případě nezávažné alergie na penicilin lze použít cefalosporiny 1. generace, jsou však o něco méně spolehlivé.

Dalšími osvědčenými antibiotiky jsou vankomycin a daptomycin, u obou je však léčba spojena s rizikem nežádoucích účinků. Rezistence stafylokoků k oběma těmto antibiotikům je v ČR zatím výjimečná. *Staphylococcus aureus* rezistentní k oxacilinu se nazývá MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*). Tyto kmeny jsou rezistentní ke všem beta-laktamovým antibiotikům s výjimkou cefalosporinů 5. generace (ceftarolin), a obvykle vykazují i rezistenci k fluorochinolonům, makrolidům a linkosamidům.

Doba léčby NVE stafylokokové etiologie činí 4-6 týdnů; doba léčby PVE činí nejméně 6 týdnů.

Zvláštní situace: Jestliže má stafylokoková endokarditida septický průběh, vyplatí se na počátku léčby přidat ke stěnovému antibiotiku (oxacilin, flucloxacilin, vankomycin) na 3-5 dní ještě aminoglykosid (gentamicin). Gentamicin v tomto případě nepůsobí synergicky a významně zasahuje jen bakterie v planktonické formě; přesně vzato zde nejde o léčbu endokarditidy, nýbrž léčbu sepse [24]. Racionální

výklad tohoto postupu je založen na poznání, že účinek aminoglykosidů je razantní a rychlejší než účinek stěnových antibiotik. Hodí se tedy k rychlému snížení počáteční bakteriální nálože a zároveň během krátkodobého podávání se neuplatní potenciální kumulativní nefrotoxicita a ototoxicita aminoglykosidů [31]. Podmínkou pro takové podání gentamicinu je zachovaná diuréza a nepřítomnost závažnější renální insuficience. Dávkování gentamicinu v této indikaci činí 5 mg/kg/den, vždy v jediné denní dávce, s kontrolou plazmatických koncentrací.

Jestliže předpokládáme, že stafylokoková infekce je spojena s tvorbou biofilmu (typicky infekce implantátů způsobené koaguláza-negativními stafylokoky), přidáváme ke stěnovým antibiotikům rifampicin.

Doporučené antibiotické režimy jsou obsaženy v tabulce 4.

Doporučená antibiotická léčba enterokokové endokarditidy

Poznámky k etiologii: Enterokoky za normálních podmínek obývají střevní trakt, kde tvoří významnou část fyziologické mikrobioty. Do systémového krevního řečiště se dostávají nejčastěji z chronických hnisavých ložisek lokalizovaných v močových cestách nebo pojivových tkáních (dekubity), v nemocničním prostředí z infikovaných močových nebo i cévních katétrů.

Původcem IE je častěji *Enterococcus faecalis*; tento druh je zpravidla dobře citlivý k antibiotikům. Větší problémy způsobuje příbuzný druh *Enterococcus faecium*, který je přirozeně rezistentní ke všem beta-laktamům, což velmi zužuje terapeutické možnosti.

Poznámky k průběhu nemoci: Enterokoková endokarditida obvykle probíhá subakutně, embolizace se vyskytují zřídka. Po zahájení účinné léčby horečky zpravidla rychle opadnou a pacient začne usilovat o brzké ukončení léčby. Antibiotika je však nutné podávat několik týdnů, protože enterokoky disponují různými mechanismy, které jim umožňují přežít v místě infekce. Jedním z těchto mechanismů je schopnost vyštěpovat z množící se populace skupiny buněk, které jsou metabolicky jen málo aktivní, a proto se stávají odolnými k účinkům většiny antibiotik (tzv. perzistoři). Při nedoléčení se tyto perzistující mikrobi stávají zdrojem relapsů. Léčba enterokokové endokarditidy tedy může selhat, i když je vedena správně a pacient vykazuje všechny známky vyléčení [32].

Poznámky k antibiotické léčbě: Enterokoky jsou přirozeně rezistentní k cefalosporinům a obecně jejich odolnost k antibiotikům je podstatně vyšší než u streptokoků. Kmeny *E. faecalis* si zachovávají citlivost k penicilinu, aminopeniciliny jsou však účinnější, a proto jsou v terapii upřednostňovány.

Většina přípravků působí na enterokoky jen bakteriostaticky, proto je potřeba pro dosažení baktericidního účinku kombinovat aspoň dvě synergicky působící antibiotika, viz tabulka 5. Doporučené kombinace někdy obsahují antibiotika, které při standardním testování vycházejí jako neúčinná (ceftriaxon, gentamicin). Vysvětlení tohoto paradoxu je možné nalézt v dostupné literatuře [8]. Kombinace ampicilin + ceftriaxon je výhodnější než ampicilin + gentamicin, protože při ní odpadá riziko nefrotoxicity, a také vzhledem k vysokému podílu enterokoků s vysokou rezistencí ke gentamicinu (HLAR, viz str. 8).

Enterokoky rezistentní k vankomycinu (VRE) jsou jako původci nemoci hlášeny v ČR zatím vzácně [23], u pacientů ve velkých nemocnicích však již bývají často nalézány jako součást kolonizující mikrobioty. Lze tedy očekávat, že jejich význam bude narůstat.

Celková doba léčby činí 6 týdnů. Je-li součástí léčby gentamicin, podává se jen prvních 14 dnů.

Doporučená léčba endokarditidy vyvolané jinými G+ bakteriemi

Endokarditidu mohou vyvolat i různé další grampozitivní bakterie, například *Corynebacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Propionibacterium acnes*, *Actinomyces spp.*, *Tropheryma whipplei* nebo *Trueperella pyogenes* [33-39]. Léčba těchto infekcí závisí na citlivosti izolovaného kmene, není možné stanovit obecně platné doporučení.

Pozn.: Jestliže endokarditidu způsobí Corynebacterium diphtheriae, jde zpravidla o netoxigenní kmen. Při terapeutické rozvaze není nutné čekat na laboratorní potvrzení, že daný kmen netvoří difterický toxin, lze to rozpoznat klinicky: Přítomnost difterického toxinu v krvi vyvolává obraz maligní difterie, tj. septický stav s renální insuficiencí a postižením srdce (arytmie, snížení kontraktility myokardu). Pacienti s difterickou endokarditidou, kteří nevyvinou takové příznaky, nemají záškrť, nepodléhají izolačnímu režimu a není potřeba pro ně shánět antidifterické sérum.

Doporučená léčba endokarditidy vyvolané G- bakteriemi

Poznámky k etiologii: Z praktického hlediska můžeme rozlišit čtyři skupiny gramnegativních bakterií, které příležitostně vyvolávají endokarditidu. Každá skupina vyžaduje jiný přístup k léčbě.

- 1) **Bakterie skupiny HACEK** (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* a *Kingella kingae*) žijí v dutině ústní jako komenzálové a příležitostní původci nemoci. Jsou to mikrobi poměrně choulostiví, se zvýšenými nároky na kultivační medium (*fastidious bacteria*) a pomalým množením, které někdy vyžaduje prodloužení doby kultivace. Endokarditidy mají obvykle subakutní průběh, k solitárním embolizacím do orgánů dochází poměrně často.

Endokarditidy způsobené těmito bakteriemi zpravidla dobře odpovídají na antibiotickou léčbu, prognóza je příznivá. Lékem volby jsou cefalosporiny 3. generace (ceftriaxon, cefotaxim). Podobně vypadají i endokarditidy vyvolané bakteriemi rodů *Neisseria* nebo *Moraxella*.

- 2) **E. coli a jiné enterobakterie** (salmonely, klebsiely a další) se vyskytují především ve střevním obsahu. Snadno se kultivují. Endokarditidy způsobí jen vzácně; pokud však vzniknou, mívají septický průběh. Prognóza je vždy nejistá.

Nález těchto bakterií z hemokultury u pacienta s prokázanou vegetací je nutno hodnotit obezřetně, častěji jde o projev souběžné bakterémické infekce močových cest než o gramnegativní endokarditidu. Lékem volby u komunitních infekcí jsou cefalosporiny 3. generace, ideálně v kombinaci s aminoglykosidem. Mohou se však vyskytnout rezistentní kmeny produkující širokospektré beta-laktamázy (ESBL) nebo karbapenamázy (CPE); volbu antibiotika pak musí určit antibiotické středisko.

- 3) **Pseudomonas aeruginosa** a další tzv. nefermentující bakterie (rody *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia* apod.) žijí typicky volně v přírodě, bez vazby na hostitele. Jsou málo patogenní, vyvolávají infekce prakticky jen u oslabených jedinců. Jako patogeny se uplatňují zejména na odděleních poskytujících intenzivní péči, kde jsou soustředěni nemocní s poruchami přirozených kožních a slizničních bariér, včetně iatrogenních invazí (umělá plicní ventilace, centrální žilní katétry, permanentní močové katétry). Bakterie této skupiny jsou přirozeně odolné k řadě antibiotik, často disponují několika mechanismy rezistence najednou. Běžně také tvoří biofilm. Antibiotická léčba musí být volena individuálně podle zjištěné citlivosti, naděje na zvládnutí infekce samotnými antibiotiky je však malá. Ideálním postupem je zahájit antibiotickou léčbu, ale současně hned konzultovat kardiochirurgy a vyzývat k časně operaci.

- 4) **Intracelulárně žijící bakterie** (rody *Bartonella*, *Brucella*, *Coxiella*, *Legionella* aj.) jsou obligátně patogenní, často jde o zoonózy. Při endokarditidě tyto bakterie nemusejí být volně přítomné v krvi a jejich kultivace (pokud je vůbec možná) vyžaduje speciální média. Diagnostika je proto založena na genetickém průkazu (PCR) nebo sérologických metodách. Průběh endokarditidy je zpravidla subakutní nebo chronický, klinické obtíže i zánětlivé markery mohou i bez léčby kolísat. K léčbě se používají přípravky s dobrým průnikem do buněk, pro stanovení optimálních antibiotických režimů však není k dispozici dostatek dat.

Monitorování průběhu léčby

Při správně zvolené antibiotické léčbě klesnou horečky u streptokokové a enterokokové (*E. faecalis*) endokarditidy během 48 hodin, u stafylokokové endokarditidy do 5-7 dní. I při rychlém ústupu obtíží je nutné po celou dobu léčby udržet baktericidní antibiotický režim. V průběhu léčby se mění pravděpodobnost výskytu různých komplikací, viz tabulka 6.

Průběžné **klinické monitorování** stavu pacienta musí zahrnovat měření tělesné teploty, sledování funkce srdce, hydratace a stavu vědomí. Je nutné pravidelně kontrolovat zánětlivé parametry a funkci ledvin. O úspěšnosti léčby vypovídá nejen pokles hladin CRP v séru, ale také klesající sedimentace erytrocytů. Jestliže pacient dostává aminoglykosidy nebo vankomycin, je nezbytné monitorovat kromě renálních funkcí i plazmatickou koncentraci antibiotik a současně se aktivně zajímat o to, zda se pacientovi nehorší sluch a cit pro rovnováhu. Je nutné věnovat velkou pozornost náhle vzniklým příznakům, viz tabulka 7.

Echokardiografické monitorování je ideální provádět 1x týdně, pro běžnou kontrolu stačí TTE. Podrobnější vyšetření včetně TEE je nutné provést vždy při zhoršení celkového stavu (horečka, klinické známky srdečního selhání, změna charakteru šelestu, nově vzniklá srdeční arytmie, podezření na embolizační příhodu), dále při nedostatečné odpovědi na podávaná antibiotika a před ukončením antibiotické léčby. V průběhu léčby u většiny nemocných dochází ke zmenšení až vymizení vegetace a mění se charakter vegetace z „chomáčkovité, vlající“ na „kompaktní, přisedlou“.

V případě nedostatečné výtěžnosti echokardiografického vyšetření je u pacientů se zhoršením stavu zapotřebí doplnit i další zobrazovací metody (CT, nukleární zobrazení a magnetickou rezonanci).

Mikrobiologické monitorování spočívá v odběru hemokultur v průběhu prvních dnů po zahájení antibiotické léčby; odběry se provádějí 1x denně, vždy před aplikací antibiotika čili v době, kdy je plazmatická koncentrace antibiotika nejnižší. Doba účinné antibiotické léčby se počítá ode dne, kdy se z takto odebraných hemokultur nepodaří izolovat agens. Obvykle u viridujících streptokoků nebo bakterií skupiny HACEK dochází k sterilizaci hemokultur během 24 hodin, zatímco při stafylokokové endokarditidě může pozitivita hemokultur přetrvávat 3-7 dnů.

Zobrazovací vyšetření k zjištění komplikací. Kromě průběžného monitorování je vhodné v prvním týdnu hospitalizace vyšetřit pomocí standardních zobrazovacích metod hlavní cílové orgány, které bývají postiženy embolizací. Při endokarditidě pravého srdce to znamená provést rtg a případně i CT plic, při endokarditidě levého srdce sonografii břicha zaměřenou hlavně na slezinu a ledviny. Zobrazovací vyšetření mozku se provádí při výskytu neurologických projevů (nově vzniklé bolesti hlavy, zmatenost, centrální paréza, křeče). V úvahu přichází MRI, CT s podáním kontrastní látky, případně i angiografie mozkových cév.

Přibývá nemocných, u nichž je kromě IE diagnostikována spondylodiscitida či osteomyelitida obratlů; v současnosti se tato koincidence objevuje u 5-15 % pacientů s IE. Přitom zpravidla nelze rozhodnout, která z obou lokalizací byla primární a která druhotná. V každém případě je při endokarditidě prováděné

bolestmi v zádech nutné pomyslet na možnost takového duálního postižení. K potvrzení diagnózy je nevhodnější MR páteře.

Antikoagulační a antiagregační léky nezlepšují průběh ani prognózu IE. Je-li jiný důvod pro jejich podávání, mohou být předepsány; endokarditida jako taková však není považována za indikaci. Léky tohoto typu mohou významně zhoršit krvácení při postižení cév, zvláště obávaná je možnost intrakraniálního krvácení z dosud klinicky němého aneurysmatu.

Tab. 6: Výskyt komplikací v průběhu léčby IE

Časové vymezení	Typické komplikace
první 1-2 týdny léčby	<ul style="list-style-type: none"> • multiorgánová dysfunkce (při akutní IE) • embolizace do mozku a dalších orgánů • paravalvární šíření infekce • časně alergické reakce
kdykoli během léčby	<ul style="list-style-type: none"> • městnavé srdeční selhání • ruptura cévního aneurysmatu • flebitidy v místě aplikace antibiotik
po 2 týdnech léčby	<ul style="list-style-type: none"> • kumulativní toxicita antibiotik • superinfekce (katérové infekce, klostridiová kolitida, kandidóza) • pozdní alergické projevy (léková horečka)

Tab. 7: Alarmující klinické projevy při IE

Příznak	Nejpravděpodobnější příčiny
nově vzniklý nebo narůstající šelest	destrukce chlopně nebo jejího závěsného aparátu
nově vzniklá arytmie	subvalvární absces
nově vzniklá embolizace	dosud nezvládnutá infekce
nápadné bolesti hlavy, křeče	embolizace do mozku infekční aneurysma mozkových arterií
nový vzestup teploty	superinfekce (např. katérová infekce) metastatický absces (ve slezině, ledvině apod.) léková horečka
narůstající dušnost	dysfunkce chlopně pokles výkonnosti myokardu postižení plic (ARDS, sukcesivní embolizace)

Ukončení antibiotické léčby a následná péče

U jiných nemocí je možné po zvládnutí akutního stavu přejít na méně účinnou terapii nebo antibiotika zcela vysadit, protože imunitní systém dokáže přežívající zbytky bakteriální populace zničit. U IE však imunitní systém není dostatečně účinný, a proto je možné ukončit intenzivní antibiotickou terapii teprve tehdy, když je zřejmé, že infekce již není aktivní. „Doléčování“ endokarditidy nízkými dávkami antibiotik nemá smysl.

Údaje o doporučené době antibiotické kúry mají orientační význam, nelze je považovat za závazné. V ideálním případě je možné antibiotickou léčbu ukončit tehdy, jestliže hodnota CRP klesla na fyziologickou úroveň, echokardiografický nálezní ukazuje jen rezidua po vegetaci a nejsou přítomny známky aktivní infekce v jiné lokalizaci.

Při úvaze o ukončení antibiotické léčby před dosažením normální hodnoty CRP je důležité odlišit dvě situace: Jestliže hodnota CRP stále plynule klesá, je zřejmé, že vývoj pokračuje žádoucím směrem, ale

není ještě u konce; v léčbě se vyplatí pokračovat. Jestliže se naopak hodnota CRP po počátečním poklesu zastaví na nízké, ale stále ještě ne normální úrovni a dále už neklesá, je pravděpodobné, že dané antibiotikum už vyčerpalo své možnosti. Zde je nutné se rozhodnout, jestli by bylo vhodné zesílit baktericidní účinek podávané léčby (zvýšením dávkování nebo přidáním dalšího antibiotika) nebo vyměnit stávající antibiotikum za jiné s lepším průnikem (s představou likvidace mikrobů v abscesu či v biofilmu) anebo ukončit léčbu endokarditidy a pacienta pečlivě sledovat: je možné, že endokarditida je již vyléčena a elevace CRP má jinou příčinu, včetně neinfekční.

Před propuštěním je nutné pacientovi vydat Průkaz pacienta ohroženého infekční endokarditidou, poučit ho o zásadách prevence a vysvětlit mu, jak postupovat při eventuální rekurenci endokarditidy – viz webové stránky České kardiologické společnosti [2,44].

Ambulantní léčba IE

Stabilizované pacienty s infekční endokarditidou lze doléčit ambulantní cestou. Tento postup je levnější a pro pacienty komfortnější, pro poskytovatele péče však může být náročnější. Podmínky přechodu na tento způsob léčby popisuje evropský i český Doporučený postup [1,2].

Při provádění ambulantní léčby přicházejí v úvahu dvě možnosti léčebného přístupu:

- a) přechod na parenterální antibiotika, která se podávají 1x denně; podmínky a provedení jsou podrobně popsány v doporučeném postupu Společnosti infekčního lékařství [45];
- b) přechod na léčbu orálně podávanými antibiotiky, takže kontakt se zdravotnickým zařízením se může omezit na předem domluvené kontroly zdravotního stavu, typicky 1x týdně.

K tomuto scénáři je potřeba dodat několik upřesňujících informací:

- I když je pacient propuštěn z nemocnice a doléčení endokarditidy se děje v domácích podmínkách, zůstává dohled nad léčbou v kompetenci nemocničních specialistů a ti jsou nadále za průběh i výsledky léčby odpovědní. U nemoci tak závažné a komplexní jako je IE není možné předat odpovědnost za mimonemocniční léčbu do rukou praktického lékaře. To znamená, že pacient v domácím prostředí musí zůstat v trvalém kontaktu se členy nemocničního týmu, musí být zajištěna možnost konzultací v režimu 24/7 a samozřejmě i možnost urgentní rehospitalizace v případě potřeby. Pacient i jeho nejbližší musejí být prokazatelně poučeni o rizicích tohoto způsobu léčby (Informovaný souhlas).
- Zdravotnický personál (lékaři i sestry), který bude ambulantní léčbu IE provádět, musí být pro tuto činnost náležitě vycvičen.
- Antibiotická léčba musí být nastavena tak, aby bylo dosaženo spolehlivého baktericidního účinku vůči původci nemoci. Orální léčba je obecně méně spolehlivá než léčba parenterální, což není dáno jen problematikou vstřebávání farmak z GIT, ale také přístupem pacienta k léčbě. Výběr vhodného přípravku se má opírat o znalost MIC čili kvantitativně vyjádřené citlivosti mikroba k antibiotikům, a rovněž o kvalifikovaný odhad farmakokinetiky použitých antibiotik u daného pacienta. Zároveň je nutné posoudit, zda je pacient reálně schopen domácí léčbu v domluveném rozsahu dodržovat.

Výběr antibiotických režimů využitelných pro perorální antibiotickou léčbu IE ukazuje tabulka 8. Obvykle se v těchto případech používá kombinace dvou baktericidně působících přípravků. Při výběru kombinace doporučujeme řídit se jednak hodnotami MIC pro jednotlivé druhy antibiotik, zjištěnými u vyvolávajícího agens, jednak rizikem nežádoucích účinků pro konkrétního pacienta. V tabulce jsou uvedeny jen přípravky registrované v ČR.

Tabulka rovněž neobsahuje žádné kombinace využívající orální protistafylokokové peniciliny nebo cefalosporiny. Důvodem je omezená a individuálně odlišná biologická dostupnost těchto antibiotik, a

současně i krátký biologický poločas. Ve studii dánských autorů se tato antibiotika ukázala jako velmi málo spolehlivá ve srovnání s ostatními léčebnými variantami [46].

Tab. 8: Doporučené možnosti orální antibiotické léčby IE

Endokarditida způsobená streptokoky nebo <i>Enterococcus faecalis</i>	Endokarditida způsobená stafylokoky (včetně kmenů MRSA)
amoxicilin ^a + moxifloxacin	kotrimoxazol + rifampicin
amoxicilin ^a + linezolid	linezolid + rifampicin ^b
amoxicilin ^a + rifampicin	moxifloxacin + rifampicin
moxifloxacin + linezolid	
moxifloxacin + rifampicin	
linezolid + rifampicin ^b	

^a Podávání amoxicilinu v této indikaci předpokládá dávkování 2 g každých 6 hodin; compliance pacientů při takovém režimu je velmi nejistá.

^b Rifampicin snižuje vstřebávání linezolidu; při použití této kombinace je proto vhodné monitorovat plazmatické koncentrace linezolidu nebo ho předepisovat v dávce alespoň 1800 mg/den.

Pozn.: pořadí jednotlivých kombinací v tabulce je náhodné a nevyjadřuje preferenci.

Literatura:

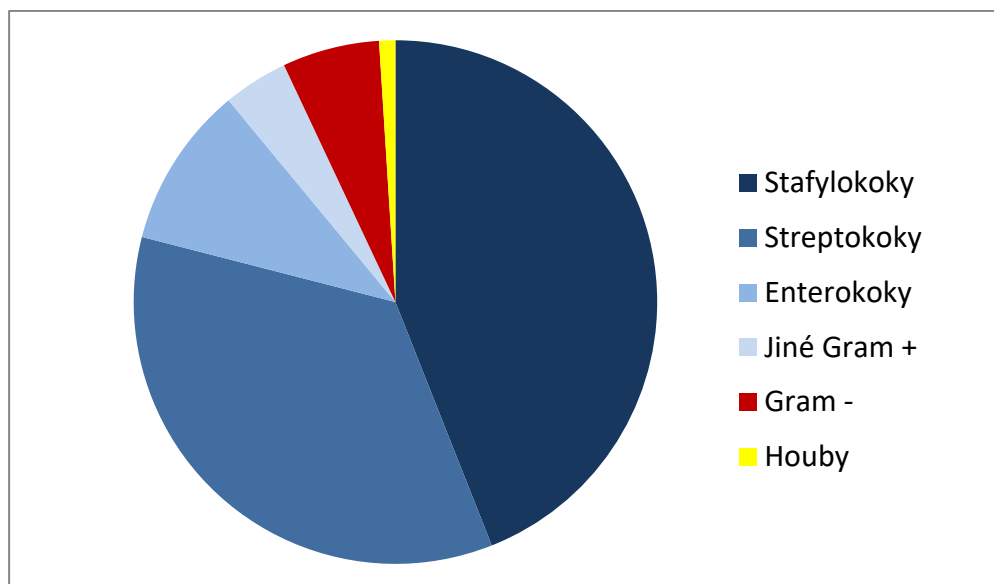
1. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):3948-4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193.
2. Línková H, Marek D, Mates M, et al. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro léčbu endokarditidy 2023. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. Překlad zkráceného dokumentu vypracovaný Pracovní skupinou pro chlopenní a vrozené srdeční vady České kardiologické společnosti, Českou společností kardiovaskulární chirurgie ČLS JEP a Společností infekčního lékařství ČLS JEP. Cor Vasa 2024;66:112-168.
3. Beneš J. Kritický komentář k textu „2023 ESC Guidelines for the Management of Endocarditis“. Cor Vasa 2024, v tisku.
4. Holland TL, Bayer AS, Fowler VG Jr. Endocarditis and Endovascular Infections. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds): Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th ed. Elsevier 2024, 1068-1108.
5. Kaplan SL, Vallejo JG. Infective Endocarditis. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier, 2019, 256-270.
6. Habib G, Erba PA, Lung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. Eur Heart J. 2019 Oct 14;40(39):3222-3232. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620.
7. Thuny F, Habib G, Raoult D, Fournier PE. Endocarditis. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM (eds): Infectious Diseases, 4th ed. Elsevier, 2017, 456-470.
8. Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Praha: Grada, 2018.
9. Štefan M. Antibiotika v klinické praxi. 3rd ed. Galén, 2024.
10. Grayson ML (ed.): Kucer's the Use of Antibiotics, 6th ed. London: Edward Arnold Ltd. 2010.
11. Neuville M, El-Helali N, Magalhaes E, et al. Systematic overdosing of oxa- and cloxacillin in severe infections treated in ICU: risk factors and side effects. Ann Intensive Care. 2017 Dec;7(1):34. doi: 10.1186/s13613-017-0255-8.
12. Chaudhry SB, Veve MP, Wagner JL. Cephalosporins: A Focus on Side Chains and β -Lactam Cross-Reactivity. Pharmacy (Basel). 2019 Jul 29;7(3):103. doi: 10.3390/pharmacy7030103.

13. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1361-1364. doi: 10.1093/cid/ciaa303.
14. Alvarez-Arango S, Ogunwole SM, Sequist TD, et al. Vancomycin Infusion Reaction - Moving beyond "Red Man Syndrome". *N Engl J Med*. 2021 Apr 8;384(14):1283-1286. doi: 10.1056/NEJMp2031891.
15. Martel TJ, Jamil RT, King KC. Vancomycin Flushing Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482506/>.
16. Dolan E, Hellinga R, London M, et al. Effect of Vancomycin Loading Doses on the Attainment of Target Trough Concentrations in Hospitalized Children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(5):423-430. doi: 10.5863/1551-6776-25.5.423.
17. Rozsypal H, Rozsypal L, Štefan M, Chrdle A. Kalkulačka k výpočtu dávkování gentamicinu a vankomycinu. Dostupné na: <https://infektologie.cz/zprava17-06.htm>
18. Souhrn údajů o přípravku Daptomycin Reddy. Dostupné na: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/68727>
19. Peiffer-Smadja N, Abbara S, Rizk N, et al. High-dose daptomycin in patients with infective endocarditis or sternal wound infections. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Oct;24(10):1106-1108. doi: 10.1016/j.cmi.2018.05.015. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29879481.
20. Jones TW, Jun AH, Michal JL, Olney WJ. High-Dose Daptomycin and Clinical Applications. *Ann Pharmacother*. 2021 Nov;55(11):1363-1378. doi: 10.1177/1060028021991943. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33535792; PMCID: PMC8573721.
21. Souhrn údajů o přípravku Fomicyt. Dostupné na: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/11675>
22. Lebeaux D, Fernández-Hidalgo N, Pilmis B, Tattevin P, Mainardi JL. Aminoglycosides for infective endocarditis: time to say goodbye? *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jun;26(6):723-728. doi: 10.1016/j.cmi.2019.10.017.
23. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Dostupné na: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
24. Graham JC, Gould FK. Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 2002 Mar;49(3):437-44. doi: 10.1093/jac/49.3.437.
25. Gavaldà J, Pahissa A, Almirante B, et al. Effect of gentamicin dosing interval on therapy of viridans streptococcal experimental endocarditis with gentamicin plus penicillin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Sep;39(9):2098-103. doi: 10.1128/AAC.39.9.2098.
26. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis*. 1998 Dec;27(6):1470-4. doi: 10.1086/515038.
27. Starkel S, Goodberlet M, Schuler B, et al. Evaluating the incidence of acute kidney injury and gentamicin synergy dosing for endocarditis. *JAC Antimicrob Resist*. 2023 Dec 28;6(1):dlad144. doi: 10.1093/jacamr/dlad144.
28. Houlihan HH, Stokes DP, Rybak MJ. Pharmacodynamics of vancomycin and ampicillin alone and in combination with gentamicin once daily or thrice daily against *Enterococcus faecalis* in an in vitro infection model. *J Antimicrob Chemother*. 2000 Jul;46(1):79-86. doi: 10.1093/jac/46.1.79.

29. Schwank S, Blaser J. Once-versus thrice-daily netilmicin combined with amoxicillin, penicillin, or vancomycin against *Enterococcus faecalis* in a pharmacodynamic in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996 Oct;40(10):2258-61. doi: 10.1128/AAC.40.10.2258.
30. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, et al. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int*. 2011 Jan;79(1):33-45. doi: 10.1038/ki.2010.337.
31. Beneš J, Džupová O, Šetina M, et al. Relapsing endocarditis caused by *Enterococcus faecalis* forming small colony variants. *Scand J Infect Dis*. 2013 Oct;45(10):800-3. doi: 10.3109/00365548.2013.800227.
32. Picard W, Bazin F, Clouzeau B, et al. Propensity-based study of aminoglycoside nephrotoxicity in patients with severe sepsis or septic shock. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Dec;58(12):7468-74. doi: 10.1128/AAC.03750-14.
33. Bläckberg A, Falk L, Oldberg K, et al. Infective Endocarditis Due to *Corynebacterium* Species: Clinical Features and Antibiotic Resistance. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Feb 4;8(3):ofab055. doi: 10.1093/ofid/ofab055.
34. Ioannou P, Ziogou A, Giannakodimos I, et al. Infective Endocarditis by *Lactobacillus* Species. A Narrative Review. *Antibiotics (Basel)*. 2024 Jan 4;13(1):53. doi: 10.3390/antibiotics13010053.
35. Kumaraswamy M, Do C, Sakoulas G, et al. *Listeria monocytogenes* endocarditis: case report, review of the literature, and laboratory evaluation of potential novel antibiotic synergies. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Mar;51(3):468-478. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.12.032.
36. Banzon JM, Rehm SJ, Gordon SM, et al. *Propionibacterium acnes* endocarditis: a case series. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Jun;23(6):396-399. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.026.
37. Ioannou P, Baliou S, Papakitsou I, Kofteridis DP. Infective endocarditis by *Actinomyces* species: a systematic review. *J Chemother*. 2023 Apr;35(2):87-94. doi: 10.1080/1120009X.2022.2061182.
38. McGee M, Briennes S, Chong B, et al. *Tropheryma whippelii* Endocarditis: Case Presentation and Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Dec 7;6(1):ofy330. doi: 10.1093/ofid/ofy330.
39. Stuby J, Lardelli P, Thurnheer CM, et al. *Trueperella pyogenes* endocarditis in a Swiss farmer: a case report and review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2023 Nov 23;23(1):821. doi: 10.1186/s12879-023-08810-y.
40. Beneš J, Kabelková M, Džupová O, et al. Infekční endokarditida: pacienti hospitalizovaní na Infekční klinice Fakultní nemocnice Bulovka v letech 1990-1999. *Cor Vasa* 2000; 42(8):389-396.
41. 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.
42. Beneš J, Baloun R, Džupová O. Endokarditidy 2007: Výsledky multicentrické studie o výskytu a vlastnostech infekční endokarditidy. *Vnitř Lék* 2011; 57(2):147-154.
43. Pazdernik M, Holická M, Pelouch R, et al. Characteristics, management, and outcome of infective endocarditis in the Czech Republic: prospective data from the ESC EORP EURO-ENDO registry. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(2):95-100. doi: 10.4149/BLL_2021_014.
44. Česká kardiologická společnost ČLS JEP: Profylaxe infekční endokarditidy. Dostupné na: <https://www.kardio-cz.cz/zakladni-informace-ps-chlopenni-a-vrozene-srdecni-vady-v-dospelosti-271/>.
45. Štefan M, Dlouhý P. OPAT – ambulantní parenterální antimikrobiální terapie. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (17.5.2023). Dostupné na: https://infektologie.cz/Standardy/OPAT_DP_2023_05_17-2.pdf

46. Bock M, Theut AM, van Hasselt JGC, et al. Attainment of Target Antibiotic Levels by Oral Treatment of Left-Sided Infective Endocarditis: A POET Substudy. Clin Infect Dis. 2023 Jul 26;77(2):242-251. doi: 10.1093/cid/ciad168.

Obr. 1: Etiologie komunitní infekční endokarditidy



Graf ukazuje přibližný poměr nejčastějších původců nemoci. V praxi se zastoupení jednotlivých mikrobů bude lišit podle toho, jaké je věkové rozložení konkrétní populace, jaká je celková úroveň a dostupnost zdravotní péče (včetně zubolékařské péče a prevence), jaká je v populaci četnost nitrožilních toxikomanů atd. Ke zkreslení výsledků může přispět vysoký podíl kultivačně negativních endokarditid; tento nález je v našich podmínkách nejčastěji způsoben podáváním antibiotik před odběrem hemokultur [42]. Bližší údaje o zastoupení jednotlivých původců IE v podmínkách České republiky ukazují monocentrické [40,41] i multicentrické [42,43] studie.