
Komentár k odporúčaniam Európskej kardiologickej spoločnosti pre prevenciu, diagnostiku a liečbu infekčnej endokarditídy

Infekčná endokarditída (IE) zostáva závažným aktuálnym medicínskym problémom napriek pokrokom v laboratórnej diagnostike, echokardiografickým technikám, novým antibiotickým postupom, profylaktickým opatreniam, skorej kardiologickej intervencii a už dlhodobým experimentálnym, ale najmä klinickým skúsenostiam. Globálna mortalita sa pohybuje okolo 20 %. V niektorých situáciách (stafylokoková skorá IE umelej chlopne) mortalita presahuje 50 %. Problematika infekčnej endokarditídy (IE) je veľmi dôležitá najmä preto, že nerozpoznané ochorenie významne ovplyvňuje morbiditu, mortalitu a tiež preto, že mnohé prípady ochorenia unikajú skorej diagnostike a tým aj liečbe. Treba pripomenúť, že týchto pacientov najprv vyšetruje praktický lekár, neskôr sú hospitalizovaní na interných oddeleniach, zriedkavejšie inde (neuroológia, chirurgia, infekčné oddelenie). Odporúčania sú preto vhodné i pre internistov, praktikov a ďalších špecialistov.

Niektoré časti problematiky IE, najmä prevencia bakteriálnej endokarditídy, boli už v európskom písomníctve, ako aj u nás doma, opakovane publikované, avšak samostatné komplexné odporúčania tak, ako ich predložila Európska kardiologická spoločnosť (EKS), sú publikované po prvýkrát (1). Téma IE bola doteraz zahrnutá v rámci odporúčaní pre manažment a liečbu srdcových chlopňových chýb EKS a amerických srdcových spoločností (ACC/AHA) (2). Vypracovanie odporúčaní iba pre IE potvrdzuje a zdôrazňuje pretrvávajúci aktuálny klinický problém, akým je IE.

Dotkneme sa kľúčových, problémových a dôležitých miest.

Na úvod je potrebné zdôrazniť, že odporúčania EKS vychádzajú z medicíny dôkazov – „evidence based medicine“ (EBM) v rámci získaných poznatkov o IE (1). Sú to najmä tieto časti odporúčaní: diagnostika, prevencia, antibiotická a kardiologická liečba IE. Závažnosť medicíny dôkazov sa odvíja jednak od stupňa dôkazov na základe účinnosti a užitočnosti daného postupu (trieda I: všeobecná zhoda o prínose liečby, trieda II: nie je všeobecná zhoda o prínose liečby, IIa – prevláda názor o prínose liečby, IIb – prínos liečby je neistý, trieda III: všeobecná zhoda, že liečba nie je prínosom), ako aj od hladiny dôkazov (A: aspoň dve randomizované štúdie alebo metaanalýza, B: aspoň jedna randomizovaná štúdia alebo nerandomizované štúdie, C: konsenzus expertov) dostupných v doterajšej literatúre o IE. Pre klinickú prax a rozhodovanie je to veľmi cenné, aj keď v rámci IE absentujú alebo je len málo väčších randomizovaných štúdií a metaanalýz. Celková doterajšia prax (najmä pre liečbu IE) sa odvíja z klinických skúseností, experimentálnych výsledkov, men-

ších randomizovaných a početnejších nerandomizovaných štúdií a v nemalej miere z konsenzu expertov v tejto oblasti.

Terminológia IE

Používajme termín IE (nie bakteriálna, pretože máme aj iných pôvodcov ochorenia, napríklad plesne) natívnej alebo umelej chlopne, ktoré majú okrem iného i rozdielny manažment. Ak ide o IE v súvislosti s dlhodobým použitím katétrov vo veľkých centrálnych žilách (v srdcových dutinách), je vhodný termín „katérové infekcie“. IE je rekurentná (so zlou prognózou pre vysokú mortalitu), ak bola vyliečená a opäť vznikla, avšak iným patogénom. Na druhej strane perzistentná IE má toho istého pôvodcu (nebola vyliečená). Protetická IE môže byť skorá (súvisí s kardiologickým výkonom, ide obvykle o nozokomiálnu infekciu, má závažnú prognózu) alebo neskorá (pôvodca je z komunity, infekcia je preto „ľahšie“ liečiteľná) a oddeľuje ich jeden rok od kardiologického zákroku (tradičné rozdelenie bolo do a nad 60 dní od operácie). Pri diagnostike IE je užitočné uviesť ďalšie informácie: lokalitu infekcie v srdci (pravé vs ľavé), ktorá chlopňa je postihnutá, pôvodcu ochorenia vs negatívnosť mikrobiálneho vyšetrenia, charakteristiku pacienta (novorodenec, pacient s kongenitálnym srdcovým ochorením, dieťa, starý človek, imunokompromitovaný pacient a podobne). Nozokomiálna IE vzniká po 72 hodinách od prijatia do zariadenia alebo v súvislosti s invazívnou procedúrou v nemocnici (obdobie posledného pol roka), má vysokú mortalitu (40–55 %, pôvodcom je často zlatý stafylokok), jej význam stúpa nárastom invazívnych výkonov (u staršej polymorbidnej populácie, nárastom počtu a predĺžením života diabetikov i onkologicky chorých).

Patofyziológia IE

Pretože ide o odporúčania pre celkový manažment (prevencia, diagnostika, liečba) IE, že patofyziológii IE sa venuje iba niekoľko viet a uvádzajú sa základné faktory pre vznik a rozvoj IE. Kľúčovým momentom vzniku IE je adhérenca baktérie endokardu, kľúčovým hráčom je krvná doštička – aktivovaný trombocyt, ktorý na jednej strane má ochranný vplyv proti vzniku IE (tvorba mikrobicídnych proteínov), na druhej strane je spoluvinníkom progresie ochorenia, a to indukciou rastu chlopňovej vegetácie.

Diagnostika IE

Najdôležitejším faktorom je uvažovať u pacienta (najmä s „chronickým typom“ ochorenia – nízke teploty a nešpecifické symptómy) o možnosti IE. Chybou je poskytnúť antibiotickú liečbu a nevedieť prečo. Echokardiografia (ECHOKG) je veľmi dôležité vyšetrenie, závisí od skúsenosti vyšetrujúceho: v prípade protetických chlopni uskutočniť transezofageálne ECHOKG vyšetrenie; opakované vyšetrenie je vhodné aj na monitorovanie efektu liečby (zmenšenie/vymiznutie vegetácií, deštrukcia chlopne, perivalvulárne komplikácie ako absces a iné). Algoritmus transtorakálneho a transezofageálneho ECHOKG vyšetrenia je zaradený v EBM do triedy I na úrovni hladiny dôkazov B. Nepostupovanie podľa tohto algoritmu môže zapríčiniť oddialenie potvrdenia alebo vylúčenia diagnózy IE (postup „non lege artis“). Hemokultivácia: stačí venózna krv, aspoň tri vzorky s odberom po jednej hodine; ak je pacient na antibiotickej liečbe, tak po jej vysadení vyčkať s odberom krvi tri dni (dlhodobá antibiotická liečba: vyčkať, ak sa dá šesť až sedem dní); asi 5 % prípadov IE má negatívnu kultiváciu (v našich zisteniach až 26 %, v Českej republike 22 %). Klinická kontrola stavu: hodnotenie vývoja teploty, fyzikálneho nálezu na srdci, zápalovej biochemickej aktivity, celkového stavu pacienta. Napriek tomu, že tzv. dukeovské kritériá („Duke University criterias“) sú i tu podrobené určitej kritike, myslíme si, že celkové zhrnutie diagnostiky pre istú IE na základe hlavných a vedľajších kritérií sa mohlo objaviť v odporúčaníach (dve hlavné kritériá alebo jedno hlavné a tri vedľajšie alebo päť vedľajších kritérií).

Hlavné kritériá:

- Hemokultúra s pozitívnym nálezom mikroorganizmov: buď mikroorganizmus typický pre IE z dvoch *oddelených hemokultúr* (*Streptococcus viridans* – vrátane nutričných kmeňov, *Streptococcus bovis*, skupina HACEK, alebo v komunite získaný *Staphylococcus aureus* alebo enterokoky, pri chýbaní primárneho ložiska), alebo trvalo pozitívne hemokultúry zodpovedajúce IE:
 - a) zistený mikroorganizmus z hemokultúr odobraných viac ako 12 hodín po sebe, alebo
 - b) zo všetkých troch alebo väčšinou štyroch a viac oddelene odobratých hemokultúr, pričom prvá hemokultúra od poslednej má časový odstup minimálne jednu hodinu
- Dôkaz postihnutia endokardu:
 - ECHOKG nález odpovedajúci IE:
 - a) pohybujúca sa vnútroštrcová hmota súvisiaca s chlopňou alebo podporným aparátom, alebo je v dráhe regurgitačného jetu, alebo je na implantovanom materiáli, alebo pri nemožnosti iného anatomického vysvetlenia, alebo
 - b) absces alebo fistula alebo
 - c) nová čiastočná dehiscencia chlopňovej náhrady alebo nová chlopňová regurgitácia (zvýraznenie alebo zmena doterajšieho šelestu nie je dostatočný argument).

Vedľajšie kritériá:

- Predispozícia: predisponujúce srdcové postihnutie alebo i. v. aplikácia drog
- Horúčka: teplota najmenej 38 °C
- Cievne príznaky: veľké arteriálne emboly, septické pľúcne infarkty, mykotické aneurizmy, intrakraniálna hemorágia, krvácanie do spojiviek, Janewayove lézie
- Imunologické prejavy: glomerulonefritída, Oslerove nodosity, Rothove škvrny, pozitivita reumatoidného faktora
- Mikrobiologický dôkaz: pozitívne hemokultúry, ktoré nespĺňajú hlavné kritériá, alebo sérologický dôkaz aktívnej infekcie mikroorganizmom, ktorý spôsobuje IE
- ECHOKG: poukazujúca na diagnózu IE, ale nespĺňa hlavné kritériá, ako sú uvedené

Komplikácie IE

Ide o embolizácie (asi v 20–40 % prípadov), najmä do CNS, ale aj inde (obličky, slezina s častou ruptúrou). Zvýšené riziko je u iných pôvodcov než streptokoky (enterokok, stafylokok, fungi, HACEK mikroorganizmy), u veľkých vegetácií (> 10–15 mm, s rýchlym rastom) a na začiatku ochorenia i antibiotickej liečby, viac pri postihnutí mitrálnej chlopne. Prevenciou je včasná diagnostika a antibiotická liečba. V prípade pravostrannej IE sú to pľúcne embolizácie a antikoagulačná liečba nie je potrebná. Uvedené faktory sú na hladine dôkazovosti B, čo je vhodné akceptovať v manažmente pacientov s IE. Vieme, že vzťah medzi ECHOKG zistením vegetácií a systémovými embolizáciami je kontroverzný. Taktiež manažment pacientov po embolickej príhode nie je jednoduchý. Preto je dobré, že odporúčania EKS sa tejto problematike venujú so záverom vzhľadom na medicínu dôkazov v triede IIa na hladine dôkazovosti B. Samostatné mobilné vegetácie nad 10 mm a viac sú podľa ACC/AHA v triede IIb (prínos liečby je neistý, užitočnosť a účinnosť liečby nie je dobre podložená štúdiami a všeobecným konsenzom) a rekurentné embolizácie sú v triede IIa (prevláda názor o prínose liečby). V kontexte systémových embolizácií pri IE je potrebné pripomenúť, že správna antibiotická liečba výrazne znižuje riziko embolizačného potenciálu vegetácií. Číže riziko embolizácie a najmä jej recidívy sa podstatne zníži, ak je infekcia dobre kontrolovaná. V odporúčaníach je stručne zahrnutý i chirurgický manažment IE počas alebo po prekonanej CNS komplikácii, najmä mozgovom infarkte. Menej miesta v odporúčaníach sa venuje postupu pri krvácaní do CNS. Načasovanie kardiochirurgickej operácie pri CNS komplikáciách v rámci IE je umením a výzvou pre multidisciplinárny prístup a postup (3, 4).

Srdcové zlyhávanie vznikne pri akútnej valvulárnej regurgitácii (najmä mitrálnej a/alebo aortálnej s potrebou operácie, pri trikuspidálnej regurgitácii operácia nebýva potrebná), pri myokarditíde a pri koronárnej embolizácii. Z praktického

pohľadu je vhodné definovať u každého pacienta stupeň srdcovej nedostatočnosti a odozvu na príslušnú liečbu.

Akútna renálna insuficiencia má zlú prognózu. Prispievateľmi sú glomerulonefritída (imunokomplexová), hemodynamická nestabilita pacienta pri sepe, antibiotická toxicita (aminoglykozidy), renálny infarkt z embolizácie, niekedy i kontrastné vyšetrenie obličky. Arytmie/poruchy vedenia vzruchov sprevádzajú sepsu (myokarditída), ischémiu myokardu (koronárna embolizácia) a poškodenie vodivého systému infekciou. Často je potrebná chirurgická liečba.

Liečba IE

Správne riadená antibiotická (ATB) liečba spolu so správne indikovanou a načasovanou kardiouchirurgickou liečbou podstatne prispeli k zlepšeniu prognózy chorých s IE. Liečba IE je predovšetkým antimikrobiálna s cieľom sterilizovať vegetácie. Preto treba ovládať princípy ATB liečby IE a jednotlivé liečebné protokoly. Trvanie ATB liečby sa pohybuje v intervale 2–8 týždňov. Z vlastných skúseností môžeme konštatovať, že najhoršiu prognózu natívnej IE (mortalita 48 %) mali pacienti liečení ATB liečbou nedostatočne a nesprávne (krátka ATB liečba, nesprávny výber ATB preparátu, nesprávna kombinácia ATB preparátov, oneskoreného nasadenia liečby, omeškania kardiouchirurgického výkonu) (3). K problémovým pôvodcom IE patria stafylokoky a multirezistentné enterokoky.

Stafylokoková IE predstavuje asi tretinu prípadov ochorenia a obvykle má ťažký klinický priebeh. V 90 % prípadov je príčinou zlatý stafylokok a v 10 % koagulázonegatívne stafylokoky, z ktorých *Staphylococcus lugdunensis* má ťažký klinický priebeh. Mnoho prípadov ochorenia má rezistenciu na meticilín, vtedy využívame vankomycín (v kombinácii s gentamycínom a rifampicínom). Často je potrebný zásah kardiouchirurga (absces perivalvulárny, perforácia cípu chlopne a podobne). Treba zdôrazniť, že stafylokoková IE natívnej chlopne a umelej protézy majú rozdielne liečebné postupy. EBM pri liečbe stafylokokovej natívnej IE je I/B a stafylokokovej protetickej IE je IIa/B. Zlozvykom v našej praxi je dlhodobé podávanie (viac ako 7–14 dní) aminoglykozidu pri liečbe stafylokokovej IE. Dovoľme si upozorniť, že hoci v odporúčaní EKS sa oxacilín i. v. odporúča v šesthodinových intervaloch, všetky doterajšie známe publikácie, štúdie, odporúčania udávajú štvorhodinový interval. Sme toho názoru, že oxacilín treba dávkovať 150 mg/kg/deň a podávať ho v štvorhodinových intervaloch aspoň prvé dva týždne.

Streptokoková IE najmä natívnej srdcovej a neskoršej protetickej chlopne má relatívne dobrú prognózu i pri samostatnej ATB liečbe. Volba, trvanie, kombinácia, dávkovanie ATB závisia od veku pacienta, minimálnej inhibičnej koncentrácie a iných faktorov. Základným ATB v tejto skupine zostáva i. v. penicilín. Liečba streptokokovej IE je zaradená v EBM do triedy I na hladine dôkazov B.

Enterokoková IE (najčastejšie *Enterococcus faecalis*) s rezistenciou pôvodcu na antibiotiká (penicilín, meticilín, klindamycín, makrolidy, aminoglykozidy, stúpa rezistencia na vancomycín a teikoplanín). Pri liečbe sa odporúča kombinácia vysokých dávok penicilínu s gentamycínom. Obvykle treba konzultovať mikrobiológa s cieľom stanoviť citlivosť enterokokov na penicilín, ampicilín, aminoglykozid a glykopeptid. Monoterapia enterokokovej IE je chybou. EBM je nateraz IIa/B.

Fungálna IE (75 % prípadov *Candida species* etiológia) má stúpajúci výskyt (rastie počet kardiouchirurgických zákrokov, stúpa počet imunokompromitovaných osôb, výskyt parenterálnej nutrície, ako aj počet mladých osôb s i. v. aplikáciou drog a podobne). Obvykle je potrebný chirurgický zákrok. Siahame po amfotericíne B. EBM je IIa/B (kandidová IE, aspergilová IE je prakticky vždy absolútnou indikáciou pre kardiouchirurgickú intervenciu). Určité nádeje sa vkladajú do nových systémových antimykotík (vorikonazol).

Gramnegatívnymi baktériami spôsobenú IE liečime všeobecne kombináciou cefalosporínov 3. generácie + aminoglykozid alebo fluorochinolón 2. (3.) generácie. EBM je IIa/B.

Pacemakerovú (kardiostimulátorovú) IE zvykne spôsobiť zlatý stafylokok (50 %), koaguláza-negatívny stafylokok (25 %) a iní pôvodcovia (fungi, enterokoky). Väčšinou treba celý kardiostimulátorový systém vrátane elektród vybrať. Liečba je dlhodobá podľa citlivosti (štyri až šesť týždňov). EBM je IIB/C.

IE u užívateľov drog. Výskyt stúpa, v 70 % je postihnutá trikuspidálna chlopňa, pôvodcovia (zlatý stafylokok v 60–70 %, streptokoky a enterokoky 15–20 %, asi 5 % viacerí pôvodcovia, asi 5–10 % negatívna kultivácia), prognóza pri antibiotickej liečbe dobrá (operácia je zriedkavo potrebná).

V odporúčaní treba vyzdvihnúť kapitolu IE v gravidite. IE v gravidite nie je absolútnou kontraindikáciou na prerušenie tehotenstva. Pri liečbe a v celkovom manažmente treba zohľadniť viaceré špecifiká, ktoré obdobie tehotenstva so sebou prinášajú (hyperdynamická cirkulácia, fyziologický pokles „afterloadu“, špecifiká ATB liečby – zmenená farmakokinetika liekov a iné).

Antitrombotická, najmä protidoštičková liečba v priebehu IE nie je definitívne doriešená. Nateraz sa preventívne ani liečebne pri IE neodporúča, pokiaľ nie sú iné overené indikácie pre túto liečbu.

Chirurgická liečba

Správne indikovaná a načasovaná chirurgická liečba výrazne znížila vysokú mortalitu chorých s IE. V základnom rozhodovacom procese pre kardiouchirurgickú intervenciu zohľadňujeme hemodynamický stav chorého, kontrolovanosť bakteriémie (ústup horúčky), obturáciu alebo dehiscenciu chlopňovej protézy. Medzi odporúčaniami EKS a ACC/AHA jestvujú niektoré rozdielnosti v indikáciách pre chirurgickú liečbu IE (napríklad mobilné vegetácie nad 10 mm podľa EKS sú v triede I/IIa, podľa ACC/AHA IIB) (1, 2).

Prognóza IE

Neliečená (neskoro liečená) IE je i dnes fatálnym ochorením. Zmenil sa výskyt kardiovaskulárnych ochorení, ktoré „prispievajú“ k vzniku IE: pokles výskytu reumatickej choroby srdca, nárast starších pacientov a pacientov po kardiochirurgickom zákroku, nárast degeneratívnych ochorení (skleróza aortálnej chlopne, kalcifikácie mitrálneho prstenca). Časový odstup („delay time“) od začiatku ochorenia po stanovenie diagnózy je okrem správnej liečby rozhodujúcim faktorom v skorej i dlhodobej prognóze choreho s IE. Vzhľadom na dlhodobú prognózu pacienta s IE (postihnutie natívnej chlopne) je dôležitá včasná diagnóza a liečba a typ infekcie (rezistencia/citlivosť na antibiotiká). Dnes sú často postihnutí starší a polymorbidní pacienti. Stúpa prevalencia enterokokov a stafylokokov. Dôležité je nestratiť zo zreteľa možnosť ochorenia „infekčná endokarditída“ – potom je už postup ľahší.

Profylaxia IE

Indikuje sa pri chlopňových ochoreniach srdca (dnes degeneratívne ochorenia, bikuspidálna aortálna chlopňa, prolaps mitrálnej chlopne, najmä ak sa táto myxomatózne zmenila a s mitrálnou regurgitáciou, umelé náhrady chlopne a bioprotézy), u pacientov po operácii srdca pre vrodené srdcové ochorenia (napríklad Fallotova tetralógia, komorové priehradkové defekty, aortálna stenóza), pacienti s cievnyimi náhradami a pacient s hypertrofickou obštrukčnou kardiomyopatiou.

Nekardiálne stavy zvyšujúce riziko IE: vyšší vek, nebakteriálne trombotické vegetácie (pri leukémiách, cirhóze pečene, karcinómoch s podporou vzniku hyperkoagulačného stavu, pri zápalových črevných ochoreniach, systémovom lupuse a pri užívaní steroidov), poruchy imunity, osoby s i. v. používaním drog (kokaín a iné), alkoholici – najmä s (pre) cirhózou, pacienti v chronickom hemodialyzačnom programe (a-v fistuly s redukciami kapilárnej klírens, i. v. kanylácie s expozíciou prístrojom) i zvýšené riziko bakteriémie (popáleniny kože, polytraumatizmy, diabetici, pacienti na respirátore, pacienti so zlou dentálnou hygienou.)

Predisponujúce liečebné intervencie pre vznik IE: dentálne zákroky, tonzilektómia/adenoidektómia, niektoré gastrointestinálne zákroky (dilatácia oezofágu, skleroterapia oezofageálnych varixov, zákrok pri biliárnej obštrukcii), zákroky urologické (chirurgia prostaty, dilatácia uretry, cystoskopia), výkony na koži (infikované ložiská).

Antibiotická profylaxia je vhodná len pre pacientov v kategóriách rizika „vysoké a stredno-vysoké“ (EBM: I/C). Zameriava sa na viridujúce streptokoky a HACEK mikroorganizmy (stomatologické, ORL, respiračné a oezofageálne procedúry) a na enterokoky a *Str. bovis*, gramnegatívne baktérie (gastrointestinálne a urologické procedúry). V praxi sa profylaxia nevelmi dodržiava (3, 5). Preto je vhodné pacienta in-

formovať (napríklad dať mu návod/preukaz do vrecka o tom, že potrebuje profylaktickú liečbu antibiotikami).

Antibiotiká, podané profylakticky rizikovým pacientom, pôsobia pravdepodobne prostredníctvom modulácie adhézie mikroorganizmov (eradikácia mikroorganizmu je ťažšia po ich adhézii k endokardu, a ešte ťažšia po ich adhézii k protetickému materiálu) a potlačením ich rozmnožovania. Väčšina grampozitívnych baktérií je rezistentných proti baktericídnej aktivite séra, kým gramnegatívne baktérie sú citlivé. Preto máme častejšie IE s grampozitívnymi pôvodcami. Jednotlivé profylaktické ATB protokoly sú obdobné ako sme ich odporúčali a publikovali v našej domácej literatúre. Keďže u nás pribúdajú implantované Amplatzové oklúduery pri liečbe, najmä defektu predsieňovej priehradky, treba uviesť, že odporúčania EKS odporúčajú ATB profylaxiu až 12 mesiacov v indikovaných situáciách. Treba zdôrazniť, že ATB profylaxia je iba časť celkovej prevencie IE v rizikových skupinách pacientov. Hygiena ústnej dutiny a kože sú neoddeliteľnou zložkou a súčasťou profylaxie IE (3, 5).

Záver

V Slovenskej republike sa za ostatných 10–20 rokov realizovali viaceré postupy s cieľom znížiť chorobnosť a mortalitu IE. Veríme, že i naša doterajšia snaha obohatená najmä najnovšími odporúčaniami EKS, ešte viac pomôže znížiť riziko vzniku a zlepšiť celkový manažment tohto zákerného ochorenia. Pre nás je potešiteľné, že monografické spracovanie IE (3) v našej domácej literatúre v roku 2001 je kompatibilné s terajšími odporúčaniami EKS.

Literatúra

1. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. The task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004;25:267–276.
2. ACC/AHA guidelines for management of patients with valvular heart diseases. J Am Coll Cardiol 1998;32:1486–1588.
3. Hricák V. Infekčná endokarditída. Bratislava: Slovak Academic Press 1.vyd. 2001:152.
4. Hricák V, Murín J. Infekčná endokarditída. In: Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M, et al. Princípy internej medicíny. Bratislava: Slovak Academic Press 2001:720–733.
5. Hricák V. Antibiotická profylaxia bakteriálnej endokarditídy. Interná med 2004;4:122–125.

Autori komentára:

Prof. MUDr. Vasil' Hricák, CSc.
Prof. MUDr. Ján Murín, CSc.