

Masarykova Univerzita v Brně

Lékařská fakulta

Habilitační práce

**VÝZNAM BIOPTICKÉ DIAGNOSTIKY U ČERSTVĚ
VZNIKLÉ DILATAČNÍ KARDIOMYOPATIE**

MUDr. Jan Krejčí, Ph.D.

I. Interní kardioangiologická klinika FN u sv. Anny
Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity

BRNO 2017

Obsah

1. Úvod	5
2. Myokarditida a zánětlivá kardiomyopatie	7
2.1 Definice	7
2.2 Etiologie.....	8
2.3 Patofyziologie.....	9
2.4 Epidemiologie.....	13
2.5 Klinická manifestace	14
2.5.1 Srdeční selhání	14
2.5.2 Bolesti na hrudi	15
2.5.3 Arytmie.....	16
2.6 Diagnostika.....	18
2.6.1 EKG.....	18
2.6.2 Echokardiografie	20
2.6.3 Magnetická rezonance.....	21
2.6.4 Koronarografie	24
2.6.5 Endomyokardiální biopsie.....	25
2.6.6 Laboratorní metody	29
2.7 Terapie	31
2.7.1 Režimová opatření.....	31
2.7.2 Nеспецифická farmakologická léčba	31
2.7.3 Specifická a cílená léčba	32
2.7.4 Nefarmakologická a přístrojová léčba.....	37
3. Cíle práce	38
4. Soubor nemocných a metodika.....	39
4.1 Soubor nemocných	39
4.2 Metodika.....	41
5. Analýza dat a statistika	44
6. Výsledky.....	45
6.1 Srovnání skupin při rozdělení souboru dle přítomnosti či nepřítomnosti zánětu v myokardu.....	45
6.2 Srovnání skupin při rozdělení souboru dle přítomnosti či nepřítomnosti virů v myokardu.....	53

6.3	Prediktory zlepšení systolické funkce levé komory a výskytu kombinovaného mortalitního a kombinovaného mortalitně-morbiditního endpointu	61
6.3.1	Prediktory zlepšení systolické funkce levé komory	61
6.3.2	Prediktory výskytu kombinovaného mortalitního a kombinovaného mortalitně-morbiditního endpointu	68
6.4	Zhodnocení prognostického významu bioptického nálezu	76
7.	Diskuze	82
7.1	Vývoj echokardiografických parametrů	84
7.2	Zhodnocení prognostického významu	89
8.	Závěry	94
9.	Reference	95

Preamble

Všechna data prezentovaná v této práci byla získána na I. interní kardioangiologické klinice FN u sv. Anny a Masarykovy univerzity v Brně ve spolupráci s I. patologicko-anatomickým ústavem FN u sv. Anny a Masarykovy Univerzity a Genetickou laboratoří Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně. Statistické vyhodnocení proběhlo v Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně.

Rád bych v úvodu poděkoval všem svým spolupracovníkům z I. interní kardioangiologické kliniky FN u sv. Anny a Masarykovy univerzity v Brně, bez jejichž pracovního nasazení by tato práce nebyla realizovatelná.

Na prvním místě patří můj dík prof. MUDr. Lence Špinarové, Ph.D., přednostce kliniky, nejen za její zájem o tento výzkumný projekt, ale také za mnohaletou podporu mé lékařské, vědecké i pedagogické činnosti. Dále prof. MUDr. Jaroslavu Meluzínovi, CSc. za vštípení zásad vědecké práce, doc. MUDr. Petru Němcovi, CSc., MBA, řediteli Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně za umožnění spolupráce, kterou tento projekt vyžadoval.

Za vyhodnocování biopsických nálezů a zapůjčení obrazové dokumentace děkuji MUDr. V. Žampachové, MUDr. A. Sirotkové a MUDr. I. Svobodové z I. patologicko-anatomického ústavu FN u sv. Anny a Masarykovy Univerzity, a rovněž doc. MUDr. T. Freibergerovi, Ph.D. vedoucímu Genetické laboratoře Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně.

Za statistické zpracování děkuji Mgr. K. Benešové a RNDr. J. Jarkovskému, Ph.D.

V neposlední řadě děkuji své rodině za vytvoření klidného zázemí, pochopení a toleranci.

1. Úvod

Z širší perspektivy se téma myokarditidy, a především zánětlivé kardiomyopatie, týká problematiky srdečního selhání, které pro svou narůstající prevalenci bývá označováno za epidemii 21. století. Narůstající výskyt srdečního selhání je dáván do souvislosti především se zlepšením péče o nemocné s akutními koronárními syndromy, kteří díky úspěchům intervenční kardiologie a akutní medicíny přežijí akutní fázi infarktu myokardu, a poškození myokardu se u nich tak následně může manifestovat rozvojem srdečního selhání (1).

Dominance ischemické choroby srdeční jakožto příčiny srdečního selhání se projevuje zejména ve vyšších věkových kategoriích, nicméně když se podíváme do registrů Mezinárodní společnosti pro transplantaci srdce a plic (ISHLT), tak nejčastější skupinou diagnóz, pro kterou bývá transplantace srdce prováděna, jsou neischemické kardiomyopatie (2). Z nich je zřetelně nejdůležitější dilatační kardiomyopatie (DKMP). Samotná DKMP je definována dilatací a systolickou dysfunkcí levé komory (LK) srdeční, které nelze vysvětlit abnormalitou zatížení LK v důsledku arteriální hypertenze, chlopenní či vrozené srdeční vady nebo stupněm postižení koronárních tepen (3,4).

Genetické pozadí má podle stávajících odhadů asi 30% případů DKMP (5). Nejčastější příčinu vzniku DKMP je tedy třeba hledat jinde - v současnosti je za ni pokládán buď v minulosti proběhnuvší, či stále probíhající, zánět srdečního svalu - tedy myokarditida. Její význam podtrhuje skutečnost, že myokarditidy, především u mužské části populace, se dominantně projevují v mladších věkových skupinách. Z hlediska socioekonomického je tak vedle nákladů na léčbu srdečního selhání nezanedbatelná také ztráta vyplývající z poškození zdraví jedinců v produktivním věku (6,7).

Je tedy zjevné, že v úsilí o snížení výskytu pokročilého a terminálního srdečního selhání vedoucího k srdeční transplantaci musí hrát významnou roli také snaha o redukci výskytu DKMP. Jedním ze stěžejních úkolů v této oblasti je tak snaha o prevenci, správnou diagnostiku a následně také léčbu myokarditid.

2. Myokarditida a zánětlivá kardiomyopatie

2.1 Definice

Podle definice z roku 1995 dle WHO/ISCF je myokarditida definována jako zánět srdečního svalu, který je diagnostikován na základě histologických, imunologických a imunohistochemických kritérií (8). Zánětlivá kardiomyopatie (ZKMP) je definována jako zánětlivé postižení srdečního svalu spojené s poruchou funkce myokardu, které má nejčastěji morfologický obraz dilatační kardiomyopatie. Podle stávající evropské klasifikace kardiomyopatií je ZKMP zařazena mezi získané, nefamiliární formy DKMP (3).

Z výše uvedeného tedy vyplývá, že definitivní potvrzení diagnózy myokarditidy/ZKMP je závislé na průkazu zánětlivého postižení myokardu. V roce 2013 byl publikován Position statement Pracovní skupiny pro Onemocnění myokardu a perikardu Evropské kardiologické společnosti (ESC) týkající se problematiky myokarditid, který pokládá histologický a imunohistochemický průkaz zánětu myokardu za zcela zásadní, a proto pro definitivní potvrzení diagnózy myokarditidy *in vivo* pokládá za nezbytné provedení endomyokardiální biopsie (EMB) (7).

Vyhodnocení vzorků myokardu umožňuje vedle postavení samotné diagnózy myokarditidy také její přesnější klasifikaci podle typizace infiltrujících buněk či histologického charakteru lézí (např. lymfocytární, eosinofilní, obrovskobuněčnou, granulomatózní, nekrotizující, autoimunitní, apod.), což má důležité prognostické a terapeutické konsekvence. Nedílnou a klíčovou součástí hodnocení bioptických vzorků je také pátrání po potenciálním infekčním agens v myokardu, nejčastěji metodou reverzní polymerázové řetězové reakce (PCR) (6,7).

2.2 Etiologie

Zánět srdečního svalu může mít řadu příčin infekčních (virové, bakteriální, protozoální infekty) i neinfekčních (např. myokarditida doprovázející autoimunitní onemocnění nebo hypersenzitivita na některé exogenní noxy).

Za nejčastější příčinu myokarditid v západní civilizaci jsou pokládány virové infekce. V posledních desetiletích došlo ke změně virového spektra, kdy původně nejčastěji detekované adenoviry a enteroviry nahradily na této pozici parvovirus B19 (PVB19) a lidský herpetický virus 6 (human herpes virus 6 - HHV6) (9,10).

Zatímco o patogenitě enterovirů není pochyb, a nakonec animální modely myokarditid vycházejí právě z enterovirových myokarditid, v případě PVB19 není situace tak jednoznačná. Někteří autoři pokládají PVB19 za neškodný virus, který v myokardu jen přežívá a nehraje významnější roli při indukci myokarditidy či vzniku ZKMP, zatímco jiní nepochybuji o jeho etiologickém vlivu, stejně jako o jeho vlivu na další vývoj onemocnění (11-17).

V střední a jižní Americe se často vyskytuje Chagasova nemoc způsobená infekcí prvokem *Trypanosoma cruzi*, jedním z jejichž projevů může být i myokarditida (18). V některých regionech s endemickým výskytem *Borrelia burgorferi*, což se týká mimo jiné také České Republiky, je popisovaný zvýšený výskyt borreliových myokarditid (19,20).

Mezi neinfekční příčiny myokarditid patří velmi často onemocnění spojená s autoimunitními procesy, např. systémová onemocnění pojiva, chronické střevní záněty, vaskulitidy, a také případy myokarditid indukované léky či obecně hypersenzitivní reakce na různorodé toxické podněty (7,21).

2.3 Patofyziologie

Současné názory na patofyziologii myokarditid vycházejí z animálních modelů enterovirové myokarditidy a předpokládají tří-fázový průběh onemocnění (22-24).

První, akutní fáze, je spojena se vstupem virů do myocytů přes virově specifický receptor CAR (coxackie-adenoviral receptor) za spoluúčasti ko-receptorů (DAF – decay accelerating factor – pro enteroviry a integriny $\alpha\beta$ 3 a 5 pro adenoviry). V této fázi, která obvykle trvá několik dnů, zodpovídá za postižení funkce myokardu dominantně přímé poškození myocytů virem a jejich replikací, a rovněž produkce zánětlivých mediátorů spojených s nespecifickou imunitou - dochází např. ke zvýšení produkce interleukinu (IL)-1 β , tumor necrosis factoru (TNF)- α a interferonu (IFN)- γ . Tato iniciální fáze může často v klinické praxi proběhnout prakticky asymptomaticky, resp. manifestuje se nespecifickými příznaky virové infekce, kdy myokardiální postižení nestojí v popředí obtíží (22-26).

Druhá fáze nastupuje zpravidla s odstupem 2-4 týdnů po začátku onemocnění a je charakterizována rozvojem specifické imunitní reakce. Ta zahrnuje jak celulární, tak i protilátkami zprostředkovanou imunitní reakci.

Po invazi viru do myokardu je srdeční sval infiltrován NK buňkami (z angličtiny natural killers), které mají důležitou roli v zábraně další virové invaze a inhibici virové replikace. Animální modely s postižením této složky imunitní reakce prokázaly, že při inhibici NK buněk dochází k prolongaci virové infekce, a také ke vzestupu virových titrů. To vedlo k rozvoji těžkých forem myokarditidy. Významnou roli v celém zánětlivém procesu mají také další složky celulární imunity, především lymfocyty a monocyty (25,27).

Vedle zvýšené produkce IL-1 β , TNF- α a IFN- γ dochází k nárůstu aktivity NO syntázy v myokardu, což může mít na jedné straně pozitivní význam v rámci obranných

protiinfekčních mechanismů, na straně druhé ovšem tyto cytokiny svým negativně inotropním účinkem zhoršují funkci myokardu, a tím také klinický průběh onemocnění. V této fázi onemocnění je nicméně vlivem obranných mechanismů již obvykle pozorován pokles virových koncentrací v myokardu a vzestup titrů neutralizačních protilátek (22,27-29).

Protilátková reakce může mít často autoimunitní rysy. Na jejich rozvoji se uplatňují dva základní mechanismy – prvním je zkřížená reaktivita virových epitopů a některých kardiálních struktur (tzv. molekulární mimikry), další možností je expozice původně nitrobuněčných struktur imunitnímu systému, ke které dochází po poškození myocytů indukovaném virovou infekcí a replikací. Tak dochází např. k tvorbě protilátek proti alfa- a beta-myozinovým těžkým řetězcům, přičemž protilátky proti alfa řetězcům jsou pokládány za orgánově (tedy kardiálně) specifické. Protilátky proti myozinu mají negativní efekt na kontraktilitu myocytů, což bylo potvrzeno *in vitro* i v animálním experimentu. Ovlivňují také vápníkové kanály, což vede k přetížení myocytů vápníkovými ionty. U nemocných se ZKMP byla zachycena také řada dalších protilátek - např. protilátky proti beta-adrenergním receptorům, proti M2 muskarinovým receptorům nebo proti troponinu (30-33).

Třetí fáze onemocnění nastupuje po několika týdnech až měsících od infekce. V jejím průběhu může dojít buď k ústupu zánětu a úpravě funkce LK (v 50-70% případů, obvykle po předchozím odstranění virů z myokardu), nebo k rozvoji DKMP. O vývoji onemocnění spolurozhoduje řada faktorů – např. míra iniciálního poškození myokardu, intenzita a délka zánětlivých změn či perzistence virové přítomnosti či replikace (9,22,23,27,34).

Pro chronickou fázi je typický další úbytek kardiomyocytů, což vede k prohloubení postižení kontraktility myokardu a remodelaci levé komory srdeční. Vedle těchto

makroskopických změn dochází k řadě změn na celulární a subcelulární úrovni. Zvýšené mechanické napětí myokardu aktivuje kaskádu humorálních působků a transkripčních faktorů. Mezi humorální působky podílející se na patologických procesech patří angiotenzin II, endotelin-I, vasopresin či noradrenalin (35). Mimo toto humorální působení dochází k aktivaci receptorových tyrosinkináz, které přímo či přes další mechanismy ovlivňují transkripci příslušných genů, což vede ke změnám ve složení kontraktilních proteinů kardiomyocytů. Zvyšuje se podíl fetálních kontraktilních proteinů charakterizovaný především záměnou V1 izoformy myosinu s vysokou ATPázovou aktivitou za V3 izoformu s nízkou aktivitou ATPázy. Dochází také ke změnám lehkých forem myosinu a izotypů troponinu. Mění se rovněž metabolismus srdečního svalu, snižují se zásoby energie ve formě ATP a fosfokreatinu a místo převažujícího využití volných mastných kyselin se hlavním zdrojem energie stává glykolýza (36). Mimo výše popsaných změn kardiomyocytů dochází rovněž k změnám v extracelulární matrix (ECM). V důsledku porušené rovnováhy mezi aktivitou metaloproteináz a jejich inhibitorů dochází k další remodelaci levé komory srdeční, dále se zvyšuje množství kolagenu v myokardu, které vede k snížení poddajnosti komorového myokardu, což vedle systolické funkce ovlivňuje negativně i diastolické vlastnosti levé komory (37).

Není ovšem jasné, zda popsaný tří-fázový model vycházející z enterovirové myokarditidy, je platný pro všechny typy virů, tedy i těch, které primárně nenapadají - a tím ani primárně nepoškozují - myocyty, ale endoteliální buňky cév jako je tomu např. v případě PVB19 (27,38).

Není také úplně jasné, proč u většiny populace infekce potenciálně kardiotropním virem ke vzniku myokarditidy nevede. Zdá se ale pravděpodobné, že nezbytnou podmínkou vzniku myokarditidy je jistá genetická dispozice, která by mohla být zřejmě spíše

v oblasti reaktivity imunitního systému. Teorii familiární predispozice nasvědčuje také častější výskyt myokarditid v některých rodinách (7,24,32).

2.4 Epidemiologie

Reálný výskyt myokarditid je vzhledem k složité definitivní diagnostice obtížné přesně určit. Navíc kritéria užívaná pro diagnózu myokarditidy se v jednotlivých studiích liší. U mladých jedinců zemřelých náhlou smrtí byla myokarditida *post mortem* podle histologických kritérií nalezena v širokém rozmezí pohybujícím se mezi 2-42%, jiné práce uvádí až 46% výskyt myokarditid u dětí s nevysvětlitelnou DKMP (7). Starší práce využívající Dallaská kritéria uváděly výskyt biopticky potvrzené myokarditidy v 9-16% případů DKMP (39). Novější studie ukazují, že 40-50% nemocných s klinickou DKMP má imunohistochemicky detekovatelnou myokarditidu, a jde tak vlastně o ZKMP (6,11,12).

Další zajímavou skutečností je častý průkaz virových nukleových kyselin v myokardu (až v 60-80% případů) (11-13). Podle některých je virová přítomnost v myokardu negativním prognostickým faktorem (11,40), jiní naopak nepotvrdili nepříznivý vliv virové přítomnosti na prognózu či vývoj funkce LK (12,41). Vzhledem k tomu, že některé viry (zejména PVB19) jsou často nalézány i u jedinců s normální funkcí LK, je jejich skutečný význam nejasný a tato problematika je předmětem intenzivního výzkumu (13-16). V patogenitě a etiologické roli PVB19 zřejmě bude hrát roli nejen jeho samotná přítomnost v myokardu, ale také další faktory jako je např. virová nálož, replikační aktivita virů, koinfekce dalšími viry, genetické pozadí, pohlavní rozdíly a další (17,42-45).

2.5 Klinická manifestace

Klinický obraz myokarditidy/zánětlivé kardiomyopatie se pohybuje mezi prakticky asymptomatickým průběhem u mírně probíhajících onemocnění s menším rozsahem postižením myokardu na straně jedné a těžkým fulminantním srdečním selháním s maligními arytmiemi či bolestmi na hrudi na straně druhé. Někdy může být prvním projevem onemocnění dokonce náhlé úmrtí předtím zcela zdravého jedince. Často zmiňovaný iniciální virový infekce u virových/povirových myokarditid může proběhnout subklinicky, jeho nepřítomnost tedy s jistotou možnost zánětlivého postižení myokardu nevylučuje. U mírnějších případů je pochopitelně průběh aktivní fáze méně dramatický, nicméně to nemusí automaticky znamenat lepší dlouhodobou prognózu. Míra postižení myokardu v akutní fázi je ovšem jedním z důležitých faktorů pro možnost úpravy funkce LK srdeční v pozdějším období (7,22-24,27,34).

2.5.1 Srdeční selhání

Nejčastějším projevem myokarditidy je srdeční selhání, což je úzce spjata s rozvojem ZKMP. Symptomy mohou mít pozvolný nástup a manifestovat se pouze diskrétně, výjimkou ale nejsou ani případy rychle vznikajícího kardiogenního šoku, kdy pouze implantace mechanické srdeční podpory (v superakutní fázi se nejčastěji využívá extrakorporální membránová oxygenace - ECMO, v méně urgentní situaci potom levokomorové, či případně i biventrikulární, podpůrné systémy – left ventricular assist devices - LVAD) může nemocnému zachránit život. Tento scénář je typický pro fulminantní myokarditidu, u níž - pokud nemocný přežije akutní fázi - po několika týdnech může dojít k výraznému zlepšení či dokonce úplné normalizaci systolické funkce LK s velmi dobrou dlouhodobou prognózou (46). To platí v různé míře i pro jiné typy myokarditid s iniciální systolickou dysfunkcí LK, kdy minimálně v polovině

případů dochází spontánně k její úpravě (27,34,38,39). Proto je vhodné odsunout zásadní terapeutická rozhodnutí (jako např. implantaci kardioverteru/defibrilátoru, indikaci srdeční transplantace apod.) na dobu po odeznění akutní fáze (pokud to klinický stav umožní), což bývá v klinické praxi asi 3-6 měsíců po začátku onemocnění. To ostatně potvrdila i naše vlastní data z 6-ti měsíčního sledování, která ukázala, že u 65% nemocných dochází ke zlepšení ejekční frakce levé komory (EF LK) o více než 10% (47), a také že ústup zánětlivé infiltrace v myokardu je spojen se zlepšením řady echokardiografických parametrů, se snížením hladin NTproBNP a zlepšením funkčního stavu nemocných (48).

2.5.2 Bolesti na hrudi

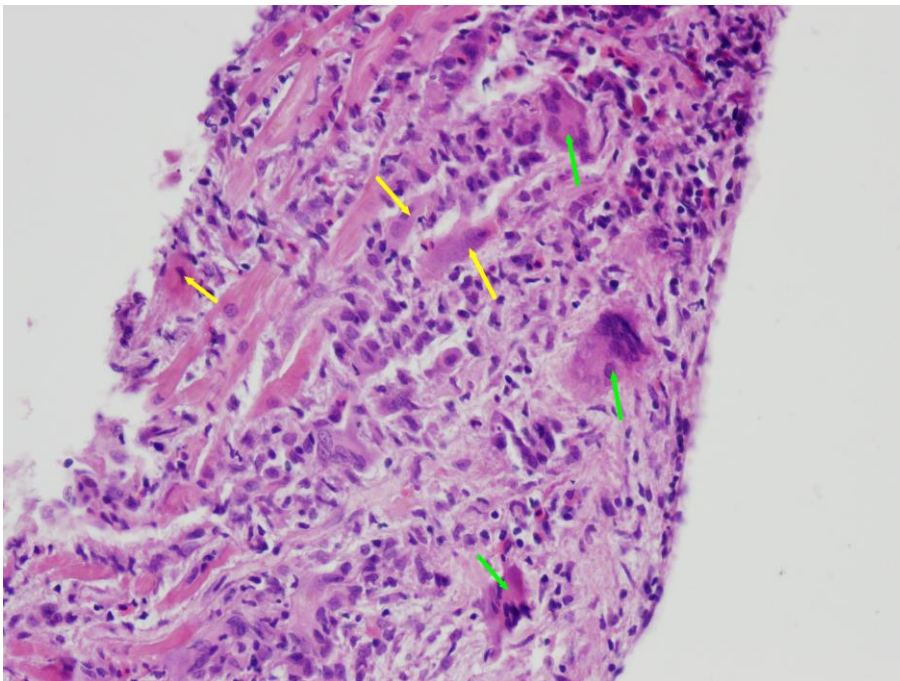
Dalším klinickým scénářem je manifestace onemocnění bolestmi na hrudi, které mohou připomínat anginu pectoris, popř. v případě perimyokarditidy mohou mít perikardiální charakter. Nemocní jsou často přivezeni na katetizační sál k vyloučení akutního koronárního syndromu (zejména pokud je zachycena elevace markerů myokardiálního poškození). Normální nález na koronárních tepnách a vyloučení jiných možných příčin obtíží jako je např. disekce aorty, síňové nebo komorové tachykardie, ale také nekardiálního poškození při floridní vředové chorobě gastroduodena nebo těžké anemii, v takových případech vede k úvaze o možné myokarditidě (49).

Zajímavým zjištěním bylo, že v případech záchytu PVB19 v bioptických vzorcích se myokarditida častěji manifestovala právě bolestmi na hrudi. Podkladem této skutečnosti se zdá být výskyt endoteliální dysfunkce při poškození endoteliálních buněk PVB19 (50).

2.5.3 Arytmie

Třetím dominujícím příznakem spojeným s myokarditidou, který nemocného přivede k lékaři, jsou arytmiické příznaky. Arytmie mohou být jak supraventrikulární, tak komorové; převodní poruchy či závažné komorové arytmie upozorňují na možnost obrovskobuněčné myokarditidy (obrázek 1), srdeční sarkoidózy či borreliové myokarditidy. Myokarditida může být také nalezena náhodně při pitvě u nemocných zemřelých náhlou srdeční smrtí, u kterých za její příčinu předpokládáme výskyt maligní arytmie.

Obrázek 1. Obrovskobuněčná myokarditida - hematoxylin eosin, zvětšení 200x.



Zánětlivě poškozené myocyty - žluté šipky
Obrovskobuněčné multinukleární elementy - zelené šipky
(z archívu MUDr. V. Žampachové)

Samozřejmě není výjimkou, když se jednotlivé výše popsané klinické scénáře prolínají.

Klinická manifestace má i prognostický význam. Bylo popsáno, že případy s příznaky

srdečního selhání mají horší prognózu, než případy projevující se bolestmi na hrudi nebo přítomností arytmií (40).

Zajímavým onemocněním, jehož podkladem může podle některých názorů být myokarditida, je peripartální kardiomyopatie (51-53). Jde o srdeční selhání u dosud zdravé ženy vznikající v závěru těhotenství nebo v prvních měsících po porodu, jehož příčiny nejsou definitivně objasněny (54,55). Postihuje mnohem častěji Afroameričanky (téměř 16x častěji) (56), a má relativně vysokou četnost úpravy funkce LK (podle posledních prací až v 78%, to naopak častější u bělošek) (57-59). Přesto asi u 10-15% nemocných stav progreduje do těžkého srdečního selhání, kdy jediným řešením může být urgentní srdeční transplantace nebo implantace LVAD. V méně rozvinutých zemích, kde tyto sofistikované léčebné možnosti nejsou dostupné (a kde se toto onemocnění také relativně nejčastěji vyskytuje), se proti evropským zemím či USA logicky zvyšuje referovaná mortalita (58,60,61).

2.6 Diagnostika

Diagnóza myokarditidy byla zejména v minulosti velmi obtížná a často nejistá. I dnes, kdy máme k dispozici řadu moderních diagnostických metod, zůstává mnohdy diagnóza myokarditidy diagnózou *per exclusionem*, ke které se přikloníme až poté, co vyloučíme jiné potenciální příčiny obtíží. Ve zmíněném Position statementu ESC jsou uvedena diagnostická kritéria pro klinické podezření na diagnózu myokarditidy, která se opírají o přítomnost některého z uvedených symptomů (srdeční selhání, bolesti na hrudi, arytmiické příznaky) a nálezu z neinvazivních vyšetřovacích metod – viz tabulka 1 (7). Současně je v tomto dokumentu (podobně jako v řadě jiných prací) zdůrazněno, že definitivní diagnostickou metodou je EMB, který by měla být provedena u všech nemocných, kteří naplní uvedená diagnostická kritéria (7,22-24,27,38). Nicméně vzhledem k nižší dostupnosti tohoto vyšetření, resp. značným nárokům na laboratorní komplement nezbytný pro komplexní vyhodnocení bioptických vzorků, nebývá s výjimkou specializovaných center EMB obvykle provedena jako vyšetření první linie. V diagnostice se tak opíráme o výsledky řady běžných vyšetření, nálezy z nich však obvykle nejsou patognomické. Ovšem kombinace některých nálezů může být v diagnostice velmi užitečná.

2.6.1 EKG

Obdobně jako u jiných onemocnění v kardiologii diagnostiku zahajujeme běžnými vyšetřeními jako je EKG, které může mít velmi variabilní a také nespecifické nálezy (přítomnost arytmií, změny PQ a ST-T úseku, prodloužení PQ intervalu či QRS komplexu, přítomnost Q kmitů), byť některé nálezy (především přítomnost poruch rytmu) mohou svědčit pro určité typy postižení, jak bylo uvedeno dříve.

V případě denivelací ST úseků jsou tyto změny přítomny většinou difúzně a nebývají

doprovázeny recipročními změnami vidanými typicky u akutních infarktů myokardu (IM).

Zajímavým zjištěním bylo, že u nemocných mladších 55 let s nejasnou etiologií atrioventrikulární blokády vyššího stupně, byla v 25% zjištěna obrovskobuněčná myokarditida či srdeční sarkoidóza (62).

Některé nálezy mohou mít také prognostický význam – např. prodloužení QT intervalu, rozšíření QRS komplexu či přítomnost četné komorové ektopie jsou spojeny s horší prognózou (23,63).

Tabulka 1. Diagnostická kritéria pro klinickou diagnostiku myokarditidy

Diagnóza myokarditidy je pravděpodobná v přítomnosti

- jednoho z klinických příznaků a alespoň jednoho diagnostického kritéria
- minimálně dvou diagnostických kritérií u asymptomatického jedince

Klinické příznaky <ul style="list-style-type: none">- bolesti a hrudi- příznaky srdečního selhání (akutního či chronického)- arytmiické příznaky (palpitace, synkopy, náhlá srdeční smrt)
Diagnostická kritéria
<u>I/ EKG nálezy</u> (atrioventrikulární blokády, raménkové blokády, ST/T změny, supraventrikulární či komorové arytmie, snížená voltáž QRS komplexů, přítomnost Q kmitů)
<u>II/ Znamky nekrózy myokardu</u> (elevace troponinů či CK-MB)
<u>III/ Funkční a strukturální abnormality při echokardiografickém či MRI vyšetření</u> (porucha funkce levé či pravé komory, s/bez přítomné dilatace levé/pravé komory, hypertrofie stěn, přítomnost perikardiálního výpotku, nitrosrdečních trombů)
<u>IV/ Tkáňová charakteristika při MRI vyšetření</u> (přítomna alespoň dvě Lake Louise kritéria – edém tkáně, časná a pozdní sycení myokardu gadoliniem)

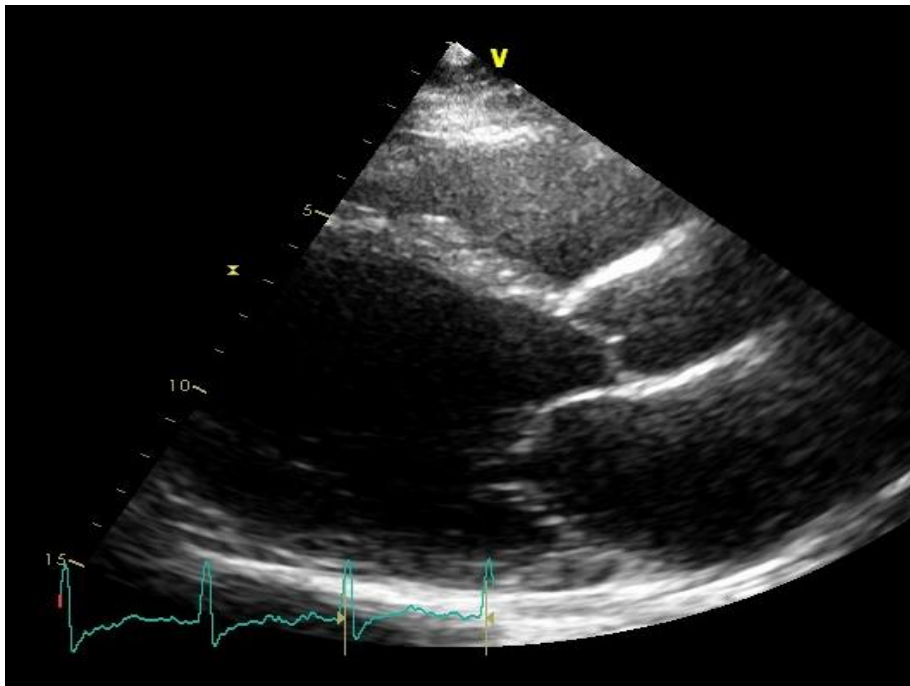
2.6.2 Echokardiografie

Echokardiografický nálezn rovněž nemá žádný zcela typický obraz; u myokarditid mohou být přítomny ložiskové či globální poruchy kinetiky levé/pravé komory, diastolická dysfunkce LK, hypertrofie stěn LK, perikardiální výpotek, přítomnost trombů v levé komoře. U fulminantních forem myokarditid bývá často pozorována hypertrofie stěn levé komory v důsledku edému tkáně, a současně obvykle nebývá přítomna dilatace levé komory srdeční. Naopak u chroničtějších forem myokarditid dochází k dilataci srdečních oddílů a ztenčení stěn levé komory (64).

Je třeba mít na ale vědomí, že ani normální echokardiografický nálezn nevyklučuje přítomnost myokarditidy. Význam echokardiografie tak leží spíše ve vyloučení jiné příčiny obtíží (chlopenní vady, postižení perikardu), a také ve stratifikaci rizika založené na detekci případné systolické dysfunkce LK (obrázek 2). Pod echokardiografickou kontrolou je také často prováděna EMB, dále má echokardiografie nezastupitelnou roli v dlouhodobém sledování vývoje funkce levé komory srdeční (7,22,24,27).

Byly publikovány první práce ukazující na možný přínos moderních echokardiografických metod jako je 2D strain pro diagnostiku, a také pro odhad prognózy jedinců s myokarditidou (65,66).

Obrázek 2. ECHO srdce u nemocného s myokarditidou - dilatace a remodelace LK



2.6.3 Magnetická rezonance

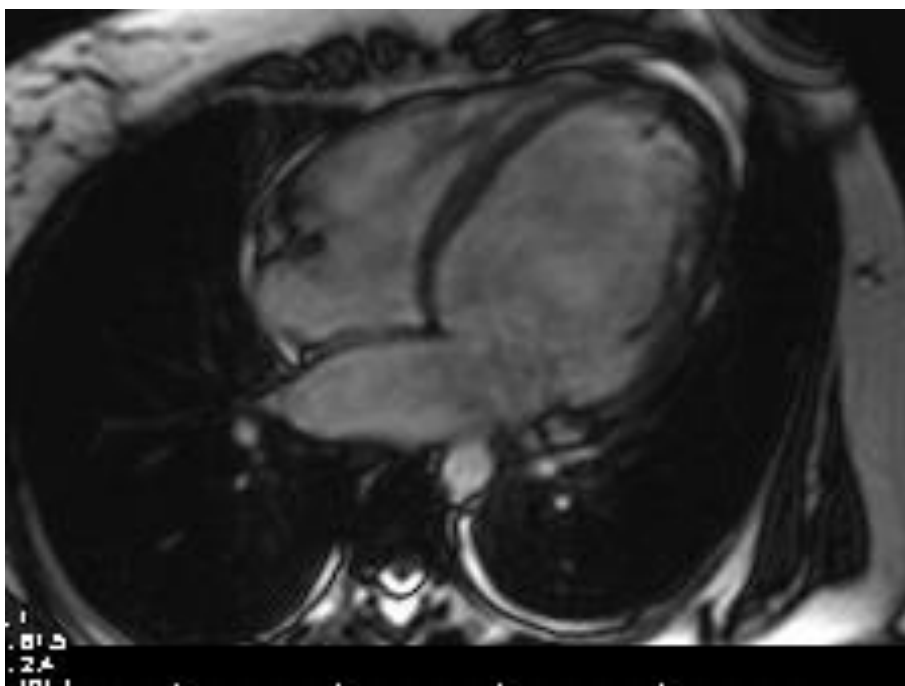
Nejdůležitější neinvazivní vyšetřovací metodou je magnetická rezonance (MRI), která se v posledních letech postupně stala rutinně dostupnou diagnostickou možností (67-70). Jde o zobrazovací metodu, která je schopna bez radiační zátěže nejen zhodnotit s vysokou přesností morfologii a funkci myokardu (obrázek 3), ale také se vyjádřit ke tkáňové charakteristice myokardu. Vyšetření pro podezření na myokarditidu je jednou z nejčastějších indikací v kardiologii, neboť z jednoho vyšetření se můžeme vyjádřit k celé řadě známek charakteristických pro myokarditidu: detekci edému myokardu, jeho hyperémii a kapilárnímu leaku, přítomnosti nekrózy či fibrózy, regionální nebo celkové kontraktlní dysfunkci jedné nebo obou komor, nebo výskytu perikardiálního výpotku (71). Ve snaze o standardizaci a zvýšení diagnostické přesnosti byla definována tzv. Lake Louise kritéria pro detekci myokarditidy (67). Zahrnují zhodnocení edému myokardu doprovázejícího akutní zánětlivé postižení pomocí T2

vážených obrazů, dále záchyt tzv. časného sycení myokardu gadoliniem (early gadolinium enhancement - EGE, který odráží zánětlivou hyperémii), a zejména zhodnocení přítomnosti pozdního sycení (late gadolinium enhancement – LGE) s nálezem charakteristického typu akumulace gadolinia v místech nekrózy myokardu či fibrotických reparačních změn (obrázek 4 a 5). Jsou-li přítomna alespoň dvě z těchto tří kritérií, činí senzitivita vyšetření 67%, specifická 91% a diagnostická přesnost 78% (7,67). Přítomná systolická dysfunkce LK či perikardiální výpotek znamenají podpůrné faktory pro diagnózu zánětlivé kardiomyopatie.

Přítomnost pozdního sycení (LGE) je vedle diagnostického významu důležitá také pro prognostickou stratifikaci - nemocní s klinickým podezřením na myokarditidu, kteří neměli přítomný LGE, měli dobrou prognózu (72). Naopak přítomnost LGE se ukázala jako statisticky i klinicky velmi významný prediktor celkové i kardiovaskulární mortality u jedinců s biopsicky potvrzenou myokarditidou (HR 8,4 pro celkovou mortalitu, resp. HR 12,8 pro srdeční smrt!) (73).

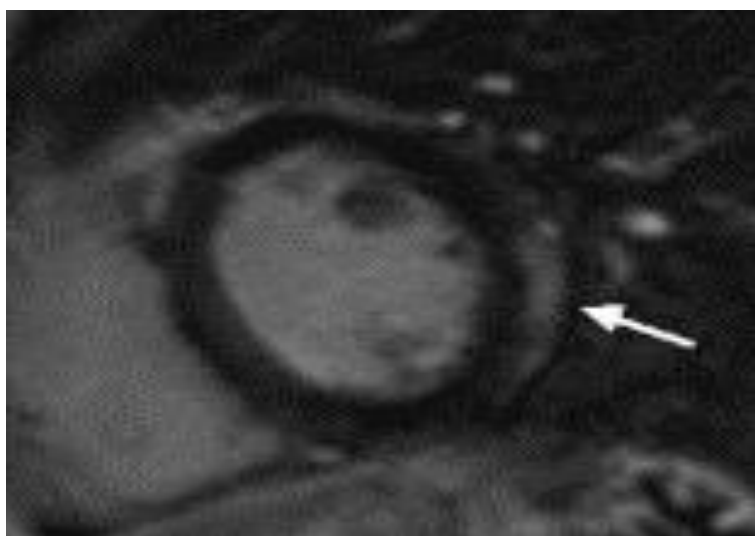
Obecně lze říci, že v akutních stádiích je diagnostická přesnost MRI vyšší, než u chronických a méně aktivních forem myokarditid, stejně tak je MRI senzitivnější pro formy manifestující se bolestmi na hrudi, než pro případy zánětlivé kardiomyopatie charakterizované poruchou funkce myokardu (74). Nelze pominout ani některé technické aspekty, které hodnocení výše uvedených kritérií komplikují (týká se zejména časného sycení gadoliniem), nicméně není sporu o tom, že MRI je jedním z základních vyšetření, které by při podezření na myokarditidu mělo být provedeno. Na druhou stranu u nemocných s dramatickými symptomy by nemělo provádění MRI vést k odložení EMB, která přináší zásadnější informace pro rozhodnutí o dalším postupu. Ve srovnání s EMB, MRI neposkytne informaci o specifickém typu myokarditidy, a také nemůže detekovat případnou virovou přítomnost v myokardu (7,27,38,44).

Obrázek 3. Magnetická rezonance u nemocné s myokarditidou – dilatace LK



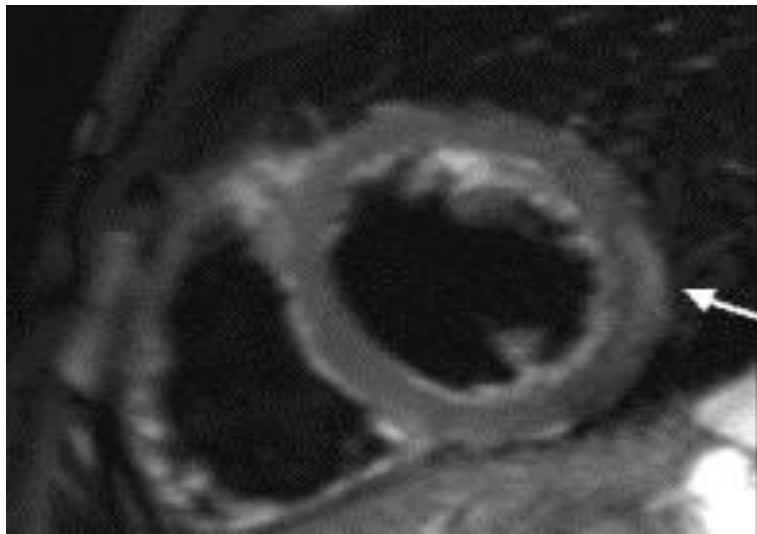
Obrázek 4. Magnetická rezonance u nemocného s myokarditidou

T1- vážené obrazy – subepikardiální pozdní sycení gadoliniem v místě zánětu



Obrázek 5. Magnetická rezonance u nemocného s myokarditidou

T2 vážené obrazy – subepikardiální edém myokardu v místě zánětu



2.6.4 Koronarografie

Selektivní koronarografie (a ev. CT koronarografie) představují v současné době jediné dvě metody, kterými lze validně zobrazit koronární tepny a vyloučit významné aterosklerotické postižení věnčitých tepen. Právě vyloučení koronární nemoci je podle Position Statementu ESC zásadním okamžikem, po kterém by již mělo následovat provedení EMB.

Selektivní koronarografii provádíme především u nemocných s podezřením na ZKMP, kteří mají vysokou pravděpodobnost ICHS (obrázek 6). Měla by být provedena nejen u nemocných s klinickým podezřením na akutní koronární syndrom, ale také u všech ostatních klinických scénářů. U nemocných se suspektní ZKMP a nižší pravděpodobností ICHS je možné uvážit provedení neinvazivní CT koronarografie. U nemocných, kteří nemohou podstoupit vyšetření magnetickou rezonancí (například pro kontraindikace nebo klaustrofobii), lze zvážit využití CT vyšetření i k posouzení tkáňové charakteristiky myokardu a detekci zánětlivého postižení myokardu (75,76).

**Obrázek 6. Koronarogram u nemocného se zánětlivou kardiomyopatií –
hladkostěnná levá koronární tepna**



2.6.5 Endomyokardiální biopsie

Zlatým standardem diagnostiky myokarditid zůstává přes rozvoj nových metod endomyokardiální biopsie. Ta může být provedena z pravé či levé komory (případně z obou komor), diagnostická výtěžnost závisí zřejmě především na počtu odebraných vzorků a nikoliv na konkrétním místě odběru (7,77), i když byly publikovány práce ukazující vyšší senzitivitu levokomorové či biventrikulární biopsie, než obvykleji prováděné biopsie z pravé komory srdeční (78,79). Na rozdíl od přítomnosti infiltrujících buněk, která je srovnatelná v myokardu obou komor, se některé charakteristiky mezi oběma komorami liší - např. stupeň fibrózy je výraznější v LK (77). Volba přístupu záleží na zvyklostech pracoviště a zhodnocení rizika komplikací tohoto výkonu.

Současné zdůrazňování klíčové role EMB není úplnou novinkou. Snaha o využití EMB v diagnostice myokarditid trvá několik desetiletí, prvním pokusem o standardizaci hodnocení biopsií byla v 80. letech minulého století histologická Dallaská kritéria (80). Poté co byla potvrzena jejich nízká senzitivita a výrazná variabilita hodnocení i mezi zkušenými patology, objevily se snahy o nalezení nových senzitivnějších a přesnějších patologických diagnostických kritérií pro detekci myokarditidy (81,82).

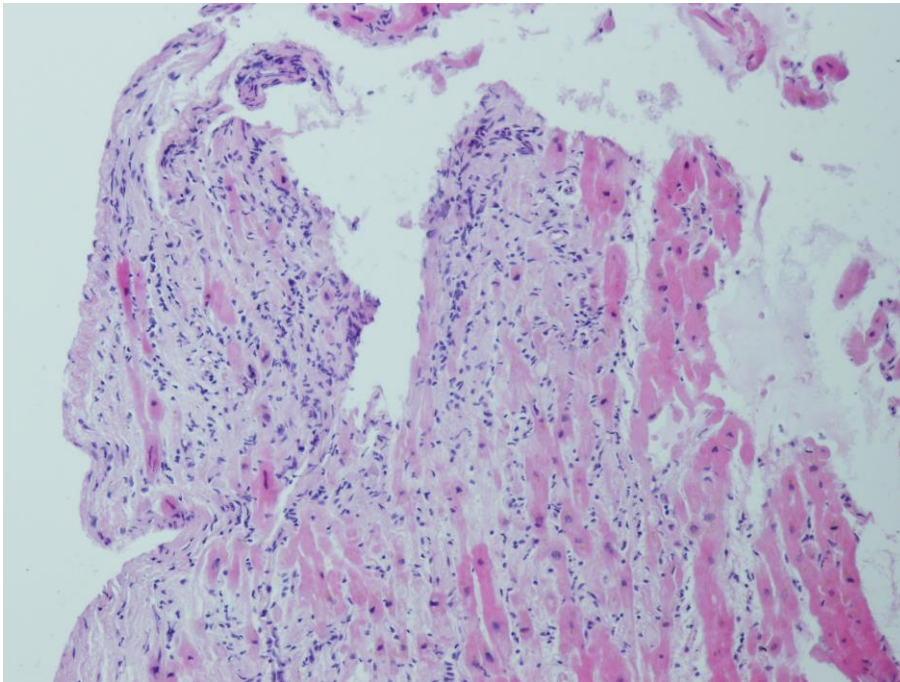
Je také patrný vývoj a lokální rozdíly v přístupu k indikaci EMB – zatímco dřívější americká doporučení byla méně invazivní a omezovala indikace na některé specifické klinické scénáře spojené s akutními symptomy a přítomností arytmií (83,84), Position statement ESC naopak doporučuje provedení EMB vždy při klinickém podezření na myokarditidu (7). Podobně se k této skutečnosti staví konsensus patologů z roku 2013 (85). Ve vnímání přínosnosti EMB bylo průlomové využití imunohistochemické typizace infiltrujících leukocytů, které výrazně zvýšilo senzitivitu tohoto vyšetření (82). Na přelomu tisíciletí byla definována tzv. Margburgská kritéria, které požadovala přítomnost > 14 mononukleárních leukocytů v mm^2 bioptického vzorku (86). Ve studii TIMIC byl tento parametr doplněn alternativní možností přítomnosti > 7 T-lymfocytů/ mm^2 (87); stávající oficiální dokument ESC požaduje současné splnění obou těchto parametrů, a navíc uvádí jako vylučovací kritérium přítomnost > 4 monocytů/ mm^2 (7). Recentní práce z berlínské skupiny ukázaly, že zpřesnění prognostické stratifikace umožňuje stanovení určitých cut-off hodnot počtů buněk (horší prognózu měli nemocní se záchytem > 10 CD3+ buněk/ mm^2 , nebo > 30 CD45+ buněk/ mm^2). Vedle toho bylo zjištěno, že dalším novým markerem může být stanovení perforin-pozitivních buněk, kdy při jejich výskytu nad hranicí 2,95 buněk/ mm^2 se významně zhoršila prognóza (88).

Další imunohistochemickou možností diagnostiku myokarditidy je hodnocení zvýšené exprese HLA antigenů provázející zánět, což bylo využito např. ve Wojniczově studii (89). Při hodnocení bioptických vzorků je nutné být si vědomi možnosti ložiskového postižení myokardu a s tím spojené možnosti chyby odběru (tzv. sampling error), které snižuje senzitivitu tohoto vyšetření (90,91). Tento handicap by měl být omezen právě při využití zmiňovaného hodnocení exprese HLA antigenů, která není tak výrazně limitovaná fokálním postižením jako stanovení celulární infiltrace; na druhou stranu jde o semikvantitativní stanovení, které je závislé na subjektivním hodnocení patologa. Zánětlivá celulární infiltrace mononukleárními leukocyty při standardním histologickém hodnocení je zachycena na obrázku 7, využití imunohistochemické typizace infiltrujících buněk (detekce CD3+ buněk, tj. T-lymfocytů) ukazuje obrázek 8.

Součástí hodnocení bioptických vzorků musí být vždy pátrání po přítomnosti virů (nebo jiných patogenů), resp. jejich nukleových kyselin, v myokardu. Nejčastěji je využívána metoda polymerázové řetězové reakce (PCR). U některých virů (PVB19) by samotná detekce měla být doplněna i kvantitativním hodnocením (tzn. stanovení virové nálože, tedy počtu virových kopií), protože podle některých prací se zdá, že nízká nálož by v případě PVB19 nemusela být jednoznačně spojena s indukcí zánětu (17,43). Jiní naopak zdůrazňují určující význam hodnocení replikační aktivity (např. stanovením mRNA, popř. profilu miRNA či genové transkripce) s tím, že replikačně neaktivní parvoviry by mohly být spíše „nevinnými pozorovateli“, než skutečnou příčinou aktuálního zánětu (92,93).

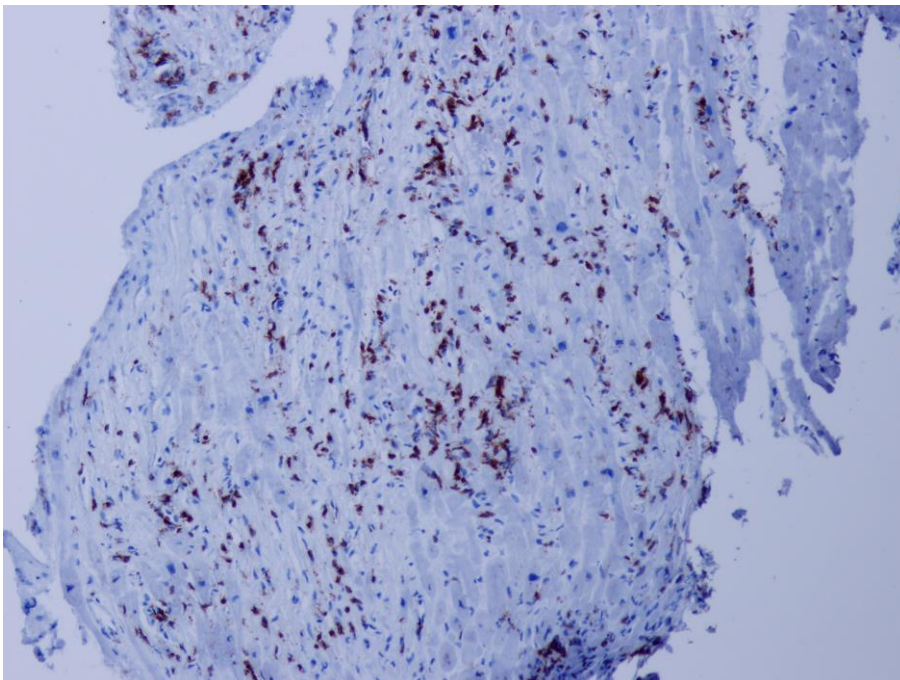
Obrázek 7. Fulminantní myokarditida - hematoxylin eosin, zvětšení 100x.

Masivní lymfocytární infiltrace (z archívu MUDr. V. Žampachové)



Obrázek 8. Fulminantní myokarditida - detekce CD3+ buněk (T-lymfocytů), imunohistochemie, zvětšení 100x.

Masivní infiltrace CD3+ buňkami (z archívu MUDr. V. Žampachové)



2.6.6 Laboratorní metody

V diagnostice myokarditid hrají důležitou roli laboratorní metody, zejména jde o detekci myokardiálního poškození (elevace troponinů či CK-MB), které bývají přítomné v akutní fázi onemocnění a jejichž elevace má negativní prognostický význam. Mohou také sloužit k dlouhodobé monitoraci aktivity onemocnění (94). Dalším vyšetřením je zhodnocení hladin natriuretických peptidů, kdy vysoké hodnoty NTproBNP nejsou samozřejmě diagnostické, nicméně mají význam jako prediktor špatné prognózy (95). Naše vlastní data však možná poněkud překvapivě ukázala, že nemocní s vyšší vstupní hodnotou NTproBNP mají větší šanci za zlepšení systolické funkce LK - vstupní vyšší hodnota NTproBNP se ukázala být nezávislým pozitivním prediktorem zlepšení funkce LK (47).

Přínosná může být rovněž detekce protilátek proti některým myokardiálním strukturám ukazující na autoimunitní fázi onemocnění, byť zde zatím chybí standardizované a komerčně dostupné metody (31,32). Přítomnost protilátek může být jedním z markerů pozitivní odpovědi na imunosupresivní léčbu (96). Detekce protilátek u příbuzných nemocných s DKMP ukazuje na zvýšené riziko rozvoje onemocnění i u nich (7,32). Zánětlivé markery mohou být elevovány, ale není to pravidlem. V minulosti byla často používaná sérologická diagnostika z periferní krve zaměřená na určení etiologického agens – ta se ale při srovnání s biotickými nálezy ukázala jako nepřínosná (97).

V poslední době se s rozvojem nových metod zvýrazňuje snaha o méně invazivní či dokonce neinvazivní diagnostiku myokarditid s využitím moderních a sofistikovaných přístupů. Nadějnými přístupy by mohla být třeba detekce odlišné transkripce některých genů, která umožňuje s vysokou specificitou a senzitivitou odlišit myokarditidu od dilatační kardiomyopatie (98,99). Další nadějnou možností se zdá být stanovení hladin miRNA, což jsou malé nekódující RNA, která zasahují do regulace post-transkripční

genové exprese. Jejich hladiny se liší u různých fyziologických i patologických stavů, a objevily se první práce naznačující jejich význam u myokarditid (100,101). Byly publikovány práce ukazující odlišnou expresi řady miRNA a také odlišnou genovou transkripci u replikačně aktivních a latentních myokardiálních infekcí PVB19 (92,93). Další možností detekovat replikační aktivitu PVB19 je hodnocení mRNA. Tyto metody by tak mohly v blízké budoucnosti sloužit nejen pro stanovení diagnózy jako takové, ale také pro stratifikaci rizika a diferenciaci terapeutických přístupů (93).

2.7 Terapie

Problémem terapeutických doporučení u myokarditid či ZKMP, resp. příčinou jejich velmi opatrného vyznění, je skutečnost, že se opírají především o data z řady malých nekontrolovaných a monocentrických studií či registrů, zatímco data z větších randomizovaných, multicentrických, placebem kontrolovaných studií jsou buď velmi subtilní, nebo v případě některých terapeutických postupů dokonce zcela chybí (7,22-24,27,38).

2.7.1 Režimová opatření

Z režimových opatření panuje shoda v nezbytnosti omezení fyzické aktivity na dobu 6 měsíců, či do ústupu zánětu v kontrolní EMB a/nebo do restituce funkce LK (7). Pokud po proběhnuvším zánětu (který již odezněl a v daném okamžiku není přítomný) perzistuje dysfunkce LK, je možné fyzické zatěžování jako u jiných případů srdečního selhání. Při dysfunkci LK je nezbytná abstinence alkoholu, podobně jako je tomu i u jiných kardiomyopatií se systolickou dysfunkcí LK (1,102).

2.7.2 Nespecifická farmakologická léčba

Základem farmakoterapie je v přítomnosti dysfunkce LK podávání standardní léčby srdečního selhání podle platných guidelines sestávající zejména z ACEI/ARB, betablokátorů a antagonistů aldosteronu (1,7,102). U těchto lékových skupin máme navíc určitá experimentální i klinická data o možném pozitivním ovlivnění zánětlivých změn či prognózy nemocných (103-109). ACEI/ARB v experimentu snižovaly fibrózu a negativní remodelaci LK, a současně s tím docházelo ke zlepšení funkce LK. Docházelo také k příznivému ovlivnění autoimunitních procesů (108,109). V případě betablokátorů se zdá být výhodnější podávání carvedilolu, který má také antioxidační účinky, než

např. metoprololu či propranololu (105). Byla publikována data z humánních studií, která ukazují na lepší prognózu nemocných léčených betablokátory (41). Naopak se nedoporučuje podávat nesteroidní antirevmatika a digoxin, které v animálních experimentech vedly k zvýraznění zánětu s následným zhoršením funkce levé komory, a také ke zvýšení mortality (110-112).

2.7.3 Specifická a cílená léčba

V oblasti specifické léčby myokarditid je situace nejednoznačná, jednak je minimální množství dat z klinických studií, často jsou k dispozici jen data z registrů a monocentrických sledování, a výsledky jsou navíc mnohdy nejednoznačné.

Imunosupresivní léčba

U některých konkrétních typů myokarditid je imunosupresivní léčba spojena se zřetelným profitem a je pokládána za jasně indikovanou – je tomu tak především v případech obrovskobuněčné myokarditidy (113-115), dále u eosinofilní myokarditidy (116,117) a také u srdeční sarkoidózy (118). Terapeutická schémata se mezi jednotlivými diagnózami liší, a proto je jejich diferenciální diagnostika důležitá i z terapeutických důvodů.

U nejčastěji se vyskytujícího typu myokarditid – u lymfocytární myokarditidy - není situace zcela jednoznačná. Po dvou menších studiích s imunosupresí, které přinesly nadějně výsledky (119,120), byla uspořádána první ze tří randomizovaných studií s imunosupresivní léčbou - Myocarditis Treatment Trial. Ta pochází ještě z éry histologického hodnocení zánětlivých změn, z původně 2233 screenovaných jedinců byla myokarditida potvrzena u 214 z nich, a jen 111 nemocných bylo nakonec do studie

zařazeno. V této studii nebylo podání imunoprese spojeno s žádným prospěchem, ale ani se zhoršením sledovaných parametrů (39).

Naopak ve dvou dalších studiích již z éry imunohistochemického hodnocení biopsických vzorků (Wojniczova studie a Frustaciho studie TIMIC), do nichž bylo zařazeno 84, resp. 85 nemocných s chronickou lymfocytární myokarditidou se symptomy delšími než 6 měsíců, byl doložen pozitivní aditivní vliv kombinované imunopresivní léčby (kombinace prednisonu a azathioprinu) přidané k běžné léčbě srdečního selhání na vývoj echokardiografických parametrů ve srovnání se samotnou standardní léčbou srdečního selhání (87,89). Nicméně obě tyto studie nejsou metodicky shodné - každá ze studií použila jinou dávku a jinou délku podávání imunopresiv (kterými byly ale vždy azathioprin a prednison); ve Wojniczově studii byla jako zařazující kritérium použita zvýšená exprese HLA antigenů (a nikoliv hodnocení počtu infiltrujících inflamatorních buněk), a navíc nebyla vyloučena přítomnost mikrobiálního agens v myokardu. Ve Frustaciho studii bylo zařazování založeno na záchytu nadlimitního počtu infiltrujících buněk a nepřítomnosti infekčního agens v myokardu (87,121). Wojniczova studie měla jiný primární cíl - tím bylo úmrtí, transplantace či rehospitalizace - u něhož nebyl nalezen rozdíl mezi skupinami léčenými imunopresí přidanou ke konvenční léčbě a samotnou konvenční léčbou. Hodnocení echokardiografických parametrů bylo sekundárním cílem, a zde již imunopresí léčená skupina měla významně lepší výsledky. Ve studii TIMIC bylo naopak hodnocení EF LK primárním cílem. V obou případech jde ale o monocentrická data, která by bylo žádoucí ověřit v multicentrické studii.

Byla také publikována data, která podporují hypotézu, že virová přítomnost v myokardu je spojena s absencí pozitivní odpovědi na imunopresi (96,121). To ovšem vnáší určitou nejistotu do interpretace výsledků polské studie, v níž nebyla virová přítomnost

vůbec sledována (89). Ve studii TIMIC (87) zase došlo ke zhoršení echokardiografických parametrů u nemocných v placebové větvi (to znamená na standardní léčbě srdečního selhání), což odporuje výsledkům řady jiných prací včetně našich vlastních zkušeností (11,48,89). Proto jsme koncipovali studii CZECH-ICIT, která si vytkla za cíl zodpovědět některé naznačené nejasnosti ve využití imunosupresivní léčby u myokarditid (efekt imunosuprese u nemocných se symptomy kratšími než 6 měsíců, efekt imunosuprese na nemocné s přítomností PVB19 v nízké virové náloži v myokardu, porovnání odlišných dávkovacích schémat imunosuprese); vzhledem k pomalejšímu náboru nemocných nejsou výsledky této studie zatím k dispozici (122).

Mimo jednotlivých studií máme v této oblasti k dispozici data ze dvou metaanalýz – výsledky starší z nich naznačily, že imunomodulační léčba zlepšuje funkci LK jen u nemocných se symptomy delšími než 6 měsíců (123). Novější metaanalýza Lu a spol. z roku 2014 hodnotila výsledky 9 studií (zahrnula celkem 342 nemocných léčených imunosupresí a 267 léčených konvenční léčbou) a ukázala, že imunosupresivní léčba nemá vliv na mortalitu či nutnost srdeční transplantace, naopak byl patrný příznivý efekt na zlepšení systolické funkce LK. Uzavírá tedy, že imunosupresivní léčba může být zvažována jako doplněk konvenční léčby, pokud tato není efektivní (124).

Intravenózní imunoglobuliny

Racionále pro léčbu imunoglobuliny spočívá v jejich imunomodulačním efektu spojeným s inaktivací komplementu, neutralizací mikrobiálních antigenů či antimyokardiálních protilátek a ovlivněním produkce prozánětlivých cytokinů. Podávání imunoglobulinů u dospělých jedinců přineslo v několika malých studiích vcelku příznivé výsledky (125,126), největší multicentrická práce McNamary a spol. na

62 pacientech však neprokázala žádný profit proti placebo u skupiny nemocných s čerstvě vzniklou DKMP (127). Na druhou stranu je třeba poznamenat, že pouze 16% jedinců zařazených do této studie mělo histologicky potvrzenou myokarditidu. Nicméně podle Position statementu ESC není podávání imunoglobulinů u dospělých jedinců aktuálně pokládáno za indikované (7). Existují ovšem data naznačující pozitivní efekt této léčby u dětí spojený se zlepšením funkce LK a také se zlepšeným přežíváním (128). Otázkou je, zda dlouho očekávané výsledky studie ESETCID přinesou nějaké změny i do této oblasti léčby myokarditid (129).

Imunoabsorbce

Principem této metody léčby je eliminace protilátek proti řadě myokardiálních struktur, které ve druhé fázi nemoci zodpovídají za poškození funkce LK. Evidence v této oblasti je nicméně podobně nejasná jako u podávání imunoglobulinů - kde některé malé studie prokázaly vliv na zlepšení funkce LK, snížení hladin biomarkerů a ústup zánětlivých změn v myokardu (130,131). V další práci bylo pozorováno zlepšení systolické funkce LK po imunoabsorbci proteinu A (132). Navíc bývá imunoabsorbce kombinována s následným podáváním intravenózních imunoglobulinů, takže se efekt obou těchto způsobů léčby může sčítat. Ovšem i zde platí, že dokud nebudou tato data potvrzena dalšími studiemi, ani tento způsob léčby není pokládán za jednoznačně doporučený (7).

Antivirotická léčba

Také v oblasti antivirotické léčby existují značně kontroverzní data. Podávání běžných antivirotik sice je možné, o jejich skutečném efektu však nemáme žádné důkazy z klinických studií, lze nalézt jen sporadická kazuistická sdělení popisující

zkušenosti s touto léčbou (133). Teoreticky by tato léčba byla opodstatněná v první fázi onemocnění spojenou s virémií a virovou replikací, ovšem myokarditida je v klinické medicíně obvykle rozpoznána až ve fázi druhé, kdy je jejich podání pravděpodobně málo přínosné.

Byla publikována data z animálních modelů enterovirové myokarditidy, v nichž interferon alfa i beta snižovaly zánětlivé změny a chránily myocyty před poškozením, ovšem jen interferon beta také snižoval virovou nálož v myokardu či dokonce viry odstraňoval (134). Také v malé humánní studii zahrnující 22 nemocných byla popsána léčba interferonem beta jako prospěšná, neboť nejen odstranila enteroviry a adenoviry z myokardu, ale také zlepšila systolickou funkci LK (135). Následně byla uspořádána větší randomizovaná, placebem kontrolovaná studie BICC (Betaferon in patients with chronic viral cardiomyopathy), do které bylo zařazeno 143 pacientů s průkazem genomu enteroviru, adenoviru či parvoviru v myokardu. Léčba interferonem beta ve skupině u nemocných s prokázanou přítomností enterovirů a adenovirů sice snížila množství viru v myokardu a byla spojena se zlepšením symptomů srdečního selhání, nicméně nevedla k významnému zlepšení systolické funkce LK (136).

Výrazně limitujícím momentem použití interferonu beta je fakt, že na jiné typy virů než jsou enteroviry a adenoviry, je mnohem méně účinný. To je nejspíš důvodem ne tak optimistických výsledků jiné studie s vysokým zastoupením PVB19 (137). Nicméně podle německých autorů by minimálně v případě enterovirů mohla být léčba interferonem beta spojena s dlouhodobým prognostickým benefitem (138). Při průkazu PVB19 se aktuálně zkouší léčba telbivudinem, výsledky této pilotní studie zatím nejsou k dispozici. V případě průkazu jiných agens - například borrelií - je za indikovanou pokládána antibiotická léčba, byť i v této oblasti chybí data z placebem kontrolovaných studií, a také v této oblasti nejsou všechny výsledky jednoznačné (19,20).

2.7.4 Nefarmakologická a přístrojová léčba

V kritických případech refrakterního srdečního selhání je nezbytné využít mechanickou srdeční podporu, buď jako „most k úpravě“ nebo jako „most k srdeční transplantaci“, která může být v nejzávažnějších případech posledním možným řešením. To platí např. pro fulminantní myokarditidu, a zejména pro případy obrovskobuněčné myokarditidy, jejíž léčba patří nepochybně do rukou centra se zkušenostmi s imunosupresivní léčbou a s možností rychlého zavedení mechanické srdeční podpory. Přístup k léčbě arytmií či přístrojové prevenci náhlé srdeční smrti by v akutní fázi měl být pokud možno zdrženlivý, protože často vidáme v horizontu několika málo týdnů výrazné zlepšení funkce LK a ústup arytmií souvisejících s regresí zánětlivých změn. Na překlenutí kritické akutní fáze zánětu je možné v některých zemích využít speciální externí defibrilační pomůcky jako je např. life-vest (7), v řadě případů může být nezbytná hospitalizace nemocného s monitoringem srdečního rytmu, vyhodnocením závažnosti arytmiologické situace, a následným rozhodnutím o dalším postupu.

3. Cíle práce

1/ Zhodnotit význam přítomnosti zánětlivé infiltrace v myokardu na změny v echokardiografických, klinických a některých laboratorních parametrech u nemocných s čerstvě vzniklou dilatační kardiomyopatií.

2/ Zhodnotit význam přítomnosti virového genomu v myokardu na změny v echokardiografických, klinických a některých laboratorních parametrech u nemocných s čerstvě vzniklou dilatační kardiomyopatií.

3/ Identifikovat prediktory zlepšení systolické funkce levé komory a výskytu kombinovaného mortalitního a kombinovaného mortalitně-morbiditního endpointu mezi vstupními parametry, resp. v časné změně některého z parametrů.

4/ Zhodnotit prognostický význam bioptického nálezu na výskyt kombinovaného mortalitního a kombinovaného mortalitně-morbiditního endpointu.

4. Soubor nemocných a metodika

4.1 Soubor nemocných

Do této studie byli zařazení nemocní splňující následující zařazovací kritéria: čerstvě vzniklá dilatační kardiomyopatie (RODCM) s anamnézou kratší než 12 měsíců a ejekční frakcí levé komory (EF LK) <40%, u kterých byla vyloučena alternativní etiologie srdečního selhání (ICHS - stenóza jedné z hlavních tepen $\geq 50\%$, přítomnost významné chlopenní vady s výjimkou sekundární mitrální regurgitace, nekorigované endokrinopatie, toxonutritivního postižení, postižení po chemoterapii, posttachykardická KMP). Nemocní podepsali informovaný souhlas se zařazením do tohoto projektu včetně souhlasu s provedením všech plánovaných vyšetření. Studie byla schválena Etickou komisí FN u sv Anny v Brně.

Charakter bioptického nálezu určil rozdělení do jednotlivých srovnávaných skupin - zohledňována byla přítomnost či nepřítomnost nadlimitní zánětlivé celulární infiltrace, a také přítomnost či nepřítomnost virových nukleových kyselin v myokardu.

Podle přítomnosti zánětlivé infiltrace v bioptickém nálezu byli nemocní rozdělení na skupinu s průkazem myokarditidy, tj. s diagnózou zánětlivé kardiomyopatie (ZKMP), a na skupinu bez průkazu myokarditidy, označenou jako skupina nezápětlivé DKMP.

Podle přítomnosti virové nukleové kyseliny v bioptických vzorcích hodnocené metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) byli nemocní rozdělení do skupiny s přítomností virů v myokardu (PCR+) a bez průkazu virové přítomnosti (PCR-).

Hodnocený soubor byl tvořen 212 nemocnými s RODCM, mužů bylo 166 (tj. 78%) a žen 46 (22%). Průměrný věk celého souboru byl $46,9 \pm 11,6$ roku, doba od počátku symptomů do diagnostické EMB byla $2,6 \pm 2,5$ měsíců, EF LK $24,1 \pm 7,1\%$; funkční třída dle NYHA klasifikace $2,3 \pm 0,6$.

Z tohoto souboru byla u 86 jedinců prokázána myokarditida (skupina ZKMP; 41%); 126 jedinců bylo bez bioptického průkazu myokarditidy (skupina DKMP; 59%). Při dělení souboru podle přítomnosti virových nukleových kyselin v myokardu mělo 133 jedinců pozitivní nález (PCR+; tzn. prokázanou přítomnost virů v myokardu, 63% souboru), zbývajících 37% (79 jedinců) mělo PCR nález negativní, tedy virus v myokardu těchto jedinců nebyl nalezen.

Ve skupině s přítomným zánětem (ZKMP) byly viry přítomny u 55 jedinců, tj. v 64% případů; ve skupině bez zánětu (DKMP) potom u 78 nemocných, což tvořilo 62% souboru ($p=0,775$). Stejně tak nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinami rozdělenými podle virové přítomnosti - myokarditidu mělo 55 nemocných s PCR+ nálezem (41%) a 31 nemocných s PCR- nálezem (tj. 39%).

4.2 Metodika

Nemocní, kteří splnili výše uvedená vstupní kritéria, a nebylo u nich nalezeno žádné z vylučovacích kritérií, byli přijati k hospitalizaci, při které jim bylo provedeno vstupní klinické a laboratorní vyšetření, dále podrobné echokardiografické vyšetření včetně zhodnocení pulzních tkáňově dopplerovských charakteristik systolické a diastolické funkce levé komory srdeční a systolické funkce pravé komory srdeční. Dále jim byla provedena EMB z pravé komory srdeční s histologickým a imunohistologickým vyhodnocením přítomnosti a počtu T-lymfocytů (CD3+ buněk) a mononukleárních leukocytů (LCA+ buněk), a rovněž vyšetření zaměřené na detekci virové nukleové kyseliny v myokardu. Současně jim při jednom vyšetření byla provedena pravostranná srdeční katetrizace. Další kontroly s provedením echokardiografického vyšetření byly provedeny za 3 měsíce \pm 14 dnů, 6 měsíců \pm 14 dnů, 12 měsíců \pm 14 dnů a potom vždy po 12 měsících. Kontrolní EMB a pravostranná katetrizace byly zopakovány ve skupině s iniciálně pozitivním nálezem myokarditidy za 6 měsíců \pm 14 dnů po vstupním vyšetření. EMB byla provedena v lokální anestezii cestou pravé v. jugularis interna, pod echokardiografickou kontrolou byly odebrány z různých míst pravé komory minimálně 4 vzorky pro histologické a imunohistochemické hodnocení a 5 vzorků pro PCR analýzu. Bioptický nález byl pokládán za průkazný pro diagnózu myokarditidy, resp. ZKMP, pokud bylo nalezeno v průměru > 14 LCA+ buněk a/nebo > 7 CD3+ buněk v mm^2 bioptického vzorku. Počet infiltrujících buněk byl vypočten jako průměr z 28 řezů bioptického vzorku. LCA+ buňky byly značeny monoklonálními protilátkami Anti-Human CD45/LCA DakoCytomation, CD3+ buňky byly označeny monoklonálními protilátkami Anti-Human CD3 DakoCytomation.

Přítomnost virové nukleové kyseliny v myokardu byla stanovována kvantitativně metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) v reálném čase, a to pro PVB19, CMV, EBV, HSV1/2, HHV6 a adenoviry, resp. metodou reverzní transkripce s následnou PCR v reálném čase pro enteroviry. V každém běhu byla nasazena pozitivní a negativní kontrola, u každé reakce byla prováděna kontrola inhibice PCR. Pozitivní výsledky byly vztaženy na 1 µg izolované DNA (s výjimkou enterovirů, které patří mezi RNA viry). Vzorky z EMB na vyšetření přítomnosti enterovirů byly vloženy ihned po odběru do stabilizačního roztoku RNAlateru, ostatní byly uchovány nativně při 4 °C až do izolace, která byla provedena do 48 hod. DNA byla skladována při -20 °C, RNA při -80 °C.

Echokardiografické vyšetření bylo provedeno na přístroji Vivid E9 (GE, Milwaukee, WI, USA) sondou M5S v souladu s doporučeními American Society of Echocardiography and the European Association of Echocardiography (131). Tkáňové pulsně dopplerovské zobrazení (TDI) bylo provedeno na obou okrajích mitrálního anulu s vypočtením průměrné hodnoty, a na volném okraji trikuspidálního anulu. Hodnocení diastolické funkce založené na hodnocení transmitrálního toku a TDI charakteristik bylo odstupňováno následovně: stupeň 0 (normální plnění), 1 (porucha relaxace), 2 (pseudonormální plnění) a 3 (restriktivní plnění). Echokardiografické vyšetření při vstupní kontrole bylo provedeno ± 1 den od EMB a pravostranné katetrizace. Vyšetření u jednoho pacienta prováděl vždy tentýž echokardiografista. Funkční stav byl hodnocen podle NYHA klasifikace (1,100).

Kombinovaný mortalitní endpoint byl definován jako přítomnost úmrtí, resuscitace pro oběhovou zástavu, adekvátního výboje ICD, provedení srdeční transplantace nebo implantace mechanické srdeční podpory.

Kombinovaný mortalitně-morbiditní endpoint byl definován jako výše uvedený mortalitní endpoint (tj. přítomnost úmrtí, resuscitace pro oběhovou zástavu, adekvátního výboje ICD, provedení srdeční transplantace nebo implantace mechanické srdeční podpory) společně s neplánovanou hospitalizací pro srdeční selhání, hospitalizací pro jinou kardiovaskulární příčinu, infekční příčinu, neplánované ambulantní vyšetření/ošetření pro kardiovaskulární příčinu a provedení elektrické kardioverze pro supraventrikulární arytmií.

5. Analýza dat a statistika

Sledované parametry byly popsány pomocí deskriptivní statistiky a počáteční hodnoty byly porovnány s hodnotami zjištěnými po třech, šesti a dvanácti měsících. Kategoriální parametry jsou vyjádřeny absolutními a relativními četnostmi, spojitě parametry jsou prezentovány pomocí průměru se směrodatnou odchylkou a mediánu doplněného o hodnotu 5. a 95. percentilu. Rozdíly v četnostech u kategoriálních parametrů mezi skupinami pacientů byly testovány pomocí Fisherova exaktního testu. Statistická významnost změny hodnot parametrů (na začátku vs. po 3, 6 a 12 měsících) byla hodnocena Wilcoxonovým párovým testem. Pro srovnání parametrů mezi skupinami pacientů byl v případě porovnávání dvou skupin použit neparametrický Mannův-Whitneyho U test. Pro predikci výskytu kombinovaných endpointů byl použit Coxův model proporcionálních rizik a pro predikci hodnoty EF LK ve 12. měsíci nebo 12měsíční změny hodnoty EF LK byly vytvořeny lineární regresní modely. Podíl pacientů s výskytem sledované události v čase byl stanoven na základě Kaplanovy-Meierovy metody a křivky přežití byly mezi skupinami pacientů porovnány log-rank testem. Všechny analýzy byly provedeny na 5% hladině významnosti (tj. hodnoty $p < 0,05$ jsou považovány za statisticky významné). Výpočty proběhly v programu SPSS Statistics for Windows, verze 24.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

6. Výsledky

6.1 Srovnání skupin při rozdělení souboru dle přítomnosti či nepřítomnosti zánětu v myokardu

Vstupní charakteristiky obou skupin jsou v tabulce 2. Průměrný věk ve skupině se zánětem byl nižší, a tato skupina měla také výraznější symptomy. EF LK se v obou skupinách významně nelišila.

Tabulka 2. Základní charakteristiky souboru rozděleného podle přítomnosti a nepřítomnosti zánětu

		DKMP (N = 126)	ZKMP (N = 86)	p ¹
Pohlaví	Muž	100 (79,3 %)	66 (76,7 %)	0,735
	Žena	26 (20,7 %)	20 (23,3 %)	
Viry	Ne	48 (38,1 %)	31 (36,1 %)	0,775
	Ano	78 (61,9 %)	55 (63,9 %)	
CRP (mg/L)		6,5 ± 10,0	15,8 ± 39,9	0,159
		2,9 (0,7; 31,8)	3,3 (0,7; 96,1)	
Délka symptomů (měsíce)		2,9 ± 2,6	2,3 ± 2,2	0,065
		2,0 (0,5; 8,0)	1,5 (0,5; 7,0)	
Věk (roky)		48,6 ± 10,4	44,5 ± 12,6	0,024
		49,0 (33,0; 64,0)	44,0 (22,0; 64,0)	
NTproBNP (µg/ml)		2 440,3 ± 2 837,6	2 871,5 ± 2 939,2	0,220
		1 539,0 (229,0; 7 064,0)	1 772,0 (346,0; 8 718,0)	
NYHA		2,2 ± 0,5	2,5 ± 0,6	0,003
		2,0 (1,5; 3,0)	2,5 (1,5; 3,5)	
MPAP (mmHg)		27,8 ± 10,1	26,0 ± 10,1	0,242
		26,0 (13,0; 44,0)	24,0 (13,0; 41,0)	
PCWP (mmHg)		18,7 ± 8,5	17,0 ± 8,3	0,214
		17,0 (7,0; 33,0)	17,5 (6,0; 30,0)	
CI (L/min/m ²)		2,1 ± 0,5	2,0 ± 0,6	0,026
		2,1 (1,3; 2,9)	1,9 (1,4; 3,0)	

Hodnoty jsou popsány pomocí absolutních a relativních četností nebo pomocí průměru (SD) a mediánu (5. percentil; 95. percentil).

¹ p-hodnota Mannova-Whitneyho U testu.

DKMP dilatační kardiomyopatie; ZKMP zánětlivá kardiomyopatie; MPAP střední tlak v plicnici; PCWP tlak v zaklínění; CI, srdeční index.

Ve skupině bez přítomného zánětu (DKMP, n=126) došlo ke změně EF LK z $23,9 \pm 7,0$ % v úvodu na $27,9 \pm 8,9$ % ve 3. měsíci, na $30,0 \pm 10,1$ % v 6. měsíci, a na $31,6 \pm 10,9$ % ve 12. měsíci (p vždy $< 0,001$ ve srovnání s počáteční hodnotou EF LK). Třída funkční klasifikace dle NYHA se zlepšila z $2,2 \pm 0,5$ na počátku sledování na $2,1 \pm 0,5$ ve 3. měsíci (p=0,003), na $2,0 \pm 0,6$ v 6. měsíci, a na $2,0 \pm 0,6$ ve 12. měsíci (obě p $< 0,001$ ve srovnání s počáteční hodnotou NYHA).

Ve skupině s přítomným zánětem (ZKMP, n=86) došlo ke změně EF LK z $24,3 \pm 7,2$ % při vstupní kontrole na $35,8 \pm 9,5$ % ve 3. měsíci, na $39,3 \pm 12,1$ % v 6. měsíci a na $41,8 \pm 12,1$ % při 12-měsíční kontrole (všechna p $< 0,001$ ve srovnání s počáteční hodnotou EF LK). Funkční třída dle NYHA klasifikace se snížila ze vstupních $2,5 \pm 0,6$ na $1,8 \pm 0,5$ ve 3. měsíci, na $1,7 \pm 0,6$ v 6. měsíci a na $1,7 \pm 0,6$ při závěrečné 12-měsíční kontrole (p $< 0,001$ ve srovnání s počáteční hodnotou NYHA).

Při porovnání změn EF LK a třídy NYHA klasifikace mezi oběma skupinami bylo nalezeno významně větší zlepšení EF LK ve skupině ZKMP mezi vstupní a 12-měsíční kontrolou (o $17,4 \pm 13,4$ %) než ve skupině DKMP (o $7,3 \pm 9,9$ %; p $< 0,001$).

Podobně při srovnání zlepšení třídy funkční klasifikace NYHA na konci sledování mezi oběma skupinami byl pozorován výraznější pokles ve skupině ZKMP (o $0,8 \pm 0,9$) než ve skupině DKMP ($0,2 \pm 0,6$; p $< 0,001$).

Vývoj EF LK a NYHA klasifikace je uveden v tabulkách 3 a 4.

Tabulka 3. Vývoj ejekční frakce levé komory u pacientů se zánětem a bez zánětu

	DKMP (průměr ± SD)	ZKMP (průměr ± SD)	p¹
0 M	23,9 ± 7,0	24,3 ± 7,2	0,765
3 M	27,9 ± 8,9	35,8 ± 9,5	< 0,001
6 M	30,0 ± 10,1	39,3 ± 12,1	< 0,001
12 M	31,6 ± 10,9	41,8 ± 12,1	< 0,001
Rozdíl 0-3 M	3,9 ± 8,1	11,4 ± 9,7	< 0,001
	p²	< 0,001	< 0,001
Rozdíl 0-6 M	5,9 ± 9,9	14,8 ± 12,5	< 0,001
	p²	< 0,001	< 0,001
Rozdíl 0-12 M	7,3 ± 9,9	17,4 ± 13,4	< 0,001
	p²	< 0,001	< 0,001
Rozdíl 3-6 M	2,0 ± 5,6	3,8 ± 7,3	0,083
	p²	< 0,001	< 0,001
Rozdíl 3-12 M	3,3 ± 7,8	6,0 ± 9,3	0,092
	p²	< 0,001	< 0,001
Rozdíl 6-12 M	1,5 ± 6,7	1,6 ± 7,3	0,632
	p²	0,036	0,067

Tabulka 4. Vývoj třídy NYHA klasifikace u pacientů bez zánětu a se zánětem

	DKMP (průměr ± SD)	ZKMP (průměr ± SD)	p¹
0 M	2,2 ± 0,5	2,5 ± 0,6	0,003
3 M	2,1 ± 0,5	1,8 ± 0,5	< 0,001
6 M	2,0 ± 0,6	1,7 ± 0,6	< 0,001
12 M	2,0 ± 0,6	1,7 ± 0,6	< 0,001
Rozdíl 0-3 M	-0,2 ± 0,6	-0,6 ± 0,7	< 0,001
	p²	0,003	< 0,001
Rozdíl 0-6 M	-0,2 ± 0,6	-0,8 ± 0,7	< 0,001
	p²	< 0,001	< 0,001
Rozdíl 0-12 M	-0,2 ± 0,6	-0,8 ± 0,9	< 0,001
	p²	< 0,001	< 0,001
Rozdíl 3-6 M	-0,1 ± 0,4	-0,1 ± 0,4	0,198
	p²	0,087	0,002
Rozdíl 3-12 M	-0,1 ± 0,5	-0,1 ± 0,4	0,112
	p²	0,155	0,007
Rozdíl 6-12 M	0,0 ± 0,4	0,0 ± 0,4	0,565
	p²	0,573	0,779

¹ p-hodnota Mannova-Whitneyho U testu pro srovnání hodnot u skupiny se zánětem vs. bez zánětu v každém z časových bodů;

² p-hodnota Wilcoxonova testu pro srovnání hodnot ve dvou časových bodech (významnost změny) zvlášť pro pacienty se zánětem a bez zánětu.

Vývoj všech sledovaných echokardiografických parametrů v obou skupinách je uveden v tabulce 5.

Tabulka 5. Echokardiografické parametry a jejich vývoj ve skupinách bez zánětu (N = 126) a se zánětem (N = 86)

	Vstupní kontrola			3měsíční kontrola		
	DKMP	ZKMP	p ¹	DKMP	ZKMP	p ¹
EF LK	23,9 ± 7,0	24,3 ± 7,2	0,765	27,9 ± 8,9	35,8 ± 9,5	< 0,001
Dd	66,8 ± 7,9	64,1 ± 8,1	0,024	65,1 ± 8,2	60,5 ± 7,7	< 0,001
Ds	58,8 ± 7,8	56,5 ± 8,3	0,069	56,2 ± 9,0	49,9 ± 8,8	< 0,001
PK	33,4 ± 5,5	33,5 ± 5,7	0,753	31,6 ± 5,5	31,7 ± 4,6	0,768
s' sep	4,7 ± 1,5	4,8 ± 1,5	0,530	5,3 ± 1,5	6,2 ± 1,7	< 0,001
e' sep	5,1 ± 1,8	5,5 ± 2,0	0,136	5,6 ± 1,8	6,2 ± 2,5	0,121
s' lat	5,3 ± 1,7	5,6 ± 2,2	0,777	6,0 ± 2,2	6,8 ± 2,2	0,004
e' lat	6,8 ± 2,7	7,2 ± 3,2	0,585	7,3 ± 2,6	7,8 ± 3,0	0,331
E	82,9 ± 26,1	78,1 ± 24,3	0,219	74,5 ± 22,5	64,3 ± 19,4	0,001
s' prům	5,0 ± 1,4	5,2 ± 1,7	0,840	5,6 ± 1,6	6,5 ± 1,7	< 0,001
e' prům	5,9 ± 1,9	6,3 ± 2,2	0,272	6,4 ± 1,8	7,0 ± 2,5	0,181
TAPSE	19,4 ± 4,3	18,3 ± 3,9	0,062	19,9 ± 4,1	20,9 ± 4,2	0,133
s'tri	11,0 ± 2,8	10,3 ± 2,2	0,023	11,6 ± 3,0	12,3 ± 3,2	0,261
e'tri	9,6 ± 3,2	8,8 ± 2,6	0,111	10,1 ± 3,5	9,6 ± 3,4	0,154
EDV	234,1 ± 64,5	212,9 ± 60,4	0,023	220,2 ± 63,1	185,3 ± 53,0	< 0,001
ESV	177,8 ± 55,5	161,9 ± 52,7	0,061	161,2 ± 55,9	121,2 ± 47,7	< 0,001
E/e'	15,1 ± 6,4	13,9 ± 7,1	0,072	12,6 ± 6,3	10,1 ± 3,9	0,001
LS	45,3 ± 6,7	44,5 ± 5,5	0,485	43,2 ± 6,4	40,7 ± 5,6	0,007
DF	2,1 ± 1,0	1,9 ± 1,0	0,370	1,5 ± 0,9	1,2 ± 0,7	0,014
	6měsíční kontrola			12měsíční kontrola		
	DKMP	ZKMP	p ¹	DKMP	ZKMP	p ¹
EF LK	30,0 ± 10,1	39,3 ± 12,1	< 0,001	31,6 ± 10,9	41,8 ± 12,1	< 0,001
Dd	64,2 ± 8,9	59,6 ± 8,7	< 0,001	64,1 ± 9,1	58,7 ± 9,1	< 0,001
Ds	54,7 ± 9,8	48,4 ± 10,2	< 0,001	54,5 ± 10,4	46,9 ± 10,3	< 0,001
PK	31,1 ± 5,4	32,0 ± 4,9	0,160	31,4 ± 5,8	31,9 ± 5,3	0,617
s' sep	5,7 ± 1,8	6,4 ± 1,9	0,012	5,9 ± 2,0	6,5 ± 1,6	< 0,001
e' sep	5,6 ± 1,7	6,3 ± 2,1	0,015	5,7 ± 1,7	6,6 ± 2,4	0,006
s' lat	6,3 ± 2,1	6,9 ± 2,6	0,077	6,5 ± 2,3	7,3 ± 2,3	0,002
e' lat	7,4 ± 3,0	7,9 ± 3,4	0,379	7,6 ± 2,7	8,8 ± 3,2	0,007
E	67,4 ± 22,5	64,6 ± 18,6	0,622	70,8 ± 22,8	64,7 ± 20,7	0,058
s' prům	6,0 ± 1,7	6,7 ± 2,0	0,012	6,2 ± 2,0	6,9 ± 1,7	< 0,001
e' prům	6,5 ± 2,0	7,1 ± 2,4	0,123	6,7 ± 2,0	7,7 ± 2,6	0,010
TAPSE	20,2 ± 3,8	21,3 ± 4,0	0,011	20,3 ± 4,3	21,2 ± 4,3	0,170
s'tri	11,8 ± 2,6	12,7 ± 3,6	0,128	12,3 ± 2,9	12,6 ± 3,2	0,520
e'tri	10,0 ± 3,3	10,5 ± 3,6	0,357	10,5 ± 3,2	11,5 ± 7,4	0,412
EDV	215,4 ± 67,2	183,5 ± 59,4	0,001	216,5 ± 68,5	177,3 ± 58,2	< 0,001

ESV	154,8 ± 62,1	116,3 ± 55,2	< 0,001	153,5 ± 65,7	108,7 ± 52,8	< 0,001
E/e'	11,1 ± 4,8	9,9 ± 4,4	0,033	11,2 ± 4,2	9,2 ± 3,9	< 0,001
LS	42,7 ± 6,2	41,1 ± 6,0	0,168	42,4 ± 6,8	40,4 ± 6,2	0,033
DF	1,3 ± 0,8	1,1 ± 0,8	0,060	1,3 ± 0,8	1,1 ± 0,8	0,123

¹ p-hodnota Mannova-Whitneyho U testu pro srovnání hodnot u skupiny se zánětem vs. bez zánětu v každém z časových bodů.

DKMP dilatační kardiomyopatie, **ZKMP** zánětlivá kardiomyopatie, **EF LK** ejekční frakce levé komory [%], **Dd** diastolický rozměr levé komory [mm], **Ds** systolický rozměr levé komory [mm], **PK** rozměr pravé komory [mm], **s'sep** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **s'lat** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na laterálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **e'sep** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **e'lat** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **s'prům** průměr vrcholných systolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **e'prům** průměr vrcholných časně diastolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **s'tri** vrcholná systolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **e'tri** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **E** vrcholná rychlost časně diastolického toku přes mitrální ústí [cm/s], **TAPSE** amplituda systolického pohybu laterálního okraje anulu trikuspidální chlopně [mm], **EDV** objem levé komory na konci diastoly [ml], **ESV** objem levé komory na konci systoly [ml], **LS** rozměr levé síně [mm], **DF** diastolická funkce hodnocená následně: 0 normální diastolická funkce, 1 – porucha relaxace, 2 – pseudonormalizace, 3 – restriktivní plnění LK

Pro větší přehlednost je v tabulce 6 uvedena ještě hodnota absolutní změny všech echokardiografických parametrů v obou skupinách při jednotlivých kontrolách.

Pokud se podíváme na časovou souslednost změn, je zřetelné, že k maximu změn u velké většiny parametrů docházelo v prvních třech měsících, po 6. měsíci již byly změny spíše nevýznamné. Rozdíly ve zlepšení EF LK mezi oběma skupinami byly statisticky významné v intervalech 0-3 měsíce, 0-6 měsíců, 0-12 měsíců (p vždy < 0,001), vždy ve prospěch skupiny s přítomným zánětem (ZKMP).

Výsledky jsou dokumentovány jednak v tabulce 6, pro EF LK a NYHA klasifikaci potom přehledněji v tabulce 3 a 4 (viz výše) a v grafu 1.

Tabulka 6. Echo parametry a jejich změna v čase ve skupinách bez zánětu (N = 126) a se zánětem (N = 86)

	Absolutní změna mezi vstupní a 3měsíční kontrolní návštěvou					Absolutní změna mezi vstupní a 6měsíční kontrolní návštěvou				
	DKMP	p ¹	ZKMP	p ¹	p ²	DKMP	p ¹	ZKMP	p ¹	p ²
EF LK	3,9 ± 8,1	< 0,001	11,4 ± 9,7	< 0,001	< 0,001	5,9 ± 9,9	< 0,001	14,8 ± 12,5	< 0,001	< 0,001
Dd	-1,5 ± 4,6	0,001	-3,4 ± 5,1	< 0,001	0,002	-2,6 ± 5,4	< 0,001	-4,5 ± 6,1	< 0,001	0,034
Ds	-2,4 ± 5,3	< 0,001	-6,5 ± 6,3	< 0,001	< 0,001	-3,9 ± 6,2	< 0,001	-8,0 ± 7,6	< 0,001	< 0,001
PK	-1,6 ± 4,3	< 0,001	-1,9 ± 5,0	0,002	0,675	-2,2 ± 4,7	< 0,001	-1,5 ± 5,3	0,006	0,257
s' sep	0,6 ± 1,6	< 0,001	1,4 ± 1,9	< 0,001	0,001	1,0 ± 1,9	< 0,001	1,6 ± 2,2	< 0,001	0,102
e' sep	0,5 ± 2,0	0,003	0,6 ± 2,3	0,006	0,566	0,5 ± 2,2	0,012	0,7 ± 2,2	0,006	0,346
s' lat	0,7 ± 1,8	< 0,001	1,2 ± 2,0	< 0,001	0,024	0,9 ± 2,0	< 0,001	1,4 ± 2,5	< 0,001	0,145
e' lat	0,5 ± 2,1	0,024	0,7 ± 3,1	0,088	0,837	0,6 ± 2,9	0,028	0,6 ± 3,6	0,125	0,780
E	-7,4 ± 23,1	< 0,001	-14,7 ± 22,6	< 0,001	0,018	-14,9 ± 23,6	< 0,001	-14,8 ± 25,1	< 0,001	0,815
s' prům	0,6 ± 1,5	< 0,001	1,3 ± 1,6	< 0,001	0,002	1,0 ± 1,6	< 0,001	1,5 ± 2,0	< 0,001	0,061
e' prům	0,5 ± 1,7	< 0,001	0,6 ± 2,3	0,014	0,731	0,6 ± 2,1	0,005	0,6 ± 2,4	0,028	0,578
TAPSE	0,5 ± 4,0	0,133	2,6 ± 5,3	< 0,001	0,011	0,7 ± 4,7	0,138	3,0 ± 5,2	< 0,001	0,003
s'tri	0,6 ± 2,7	0,027	2,2 ± 3,5	< 0,001	0,003	0,8 ± 2,9	0,004	2,6 ± 4,0	< 0,001	0,001
e'tri	0,7 ± 3,5	0,035	0,8 ± 3,5	0,016	0,519	0,5 ± 3,3	0,135	1,6 ± 3,8	< 0,001	0,021
EDV	-12,4 ± 37,7	< 0,001	-25,8 ± 39,4	< 0,001	0,009	-18,1 ± 42,4	< 0,001	-28,7 ± 42,5	< 0,001	0,120
ESV	-14,9 ± 35,0	< 0,001	-40,4 ± 38,4	< 0,001	< 0,001	-21,9 ± 41,2	< 0,001	-44,8 ± 43,3	< 0,001	< 0,001
E/e'	-2,6 ± 6,0	< 0,001	-4,2 ± 6,1	< 0,001	0,076	-3,9 ± 6,1	< 0,001	-4,2 ± 6,6	< 0,001	0,965
LS	-1,8 ± 5,0	< 0,001	-3,7 ± 4,5	< 0,001	0,010	-2,5 ± 4,9	< 0,001	-3,5 ± 5,0	< 0,001	0,163
DF	-0,6 ± 1,0	< 0,001	-0,8 ± 1,1	< 0,001	0,066	-0,8 ± 1,1	< 0,001	-0,9 ± 1,1	< 0,001	0,515
	Absolutní změna mezi vstupní a 12měsíční kontrolní návštěvou					Absolutní změna mezi 3- a 6měsíční kontrolní návštěvou				
	DKMP	p ¹	ZKMP	p ¹	p ²	DKMP	p ¹	ZKMP	p ¹	p ²
EF LK	7,3 ± 9,9	< 0,001	17,4 ± 13,4	< 0,001	< 0,001	2,0 ± 5,6	< 0,001	3,8 ± 7,3	< 0,001	0,083
Dd	-2,6 ± 6,1	< 0,001	-5,4 ± 6,6	< 0,001	0,004	-1,0 ± 4,2	0,027	-1,2 ± 4,8	0,048	0,666
Ds	-4,2 ± 7,3	< 0,001	-9,6 ± 8,4	< 0,001	< 0,001	-1,5 ± 4,1	< 0,001	-1,7 ± 4,9	0,004	0,701
PK	-1,9 ± 4,6	< 0,001	-1,8 ± 5,1	0,005	0,824	-0,6 ± 3,1	0,063	0,1 ± 3,4	0,937	0,254
s' sep	1,1 ± 2,1	< 0,001	1,8 ± 1,9	< 0,001	0,001	0,4 ± 1,3	< 0,001	0,2 ± 1,5	0,198	0,283
e' sep	0,6 ± 2,1	< 0,001	1,1 ± 2,1	< 0,001	0,086	-0,1 ± 1,6	0,742	0,1 ± 2,3	0,742	0,343
s' lat	1,1 ± 2,3	< 0,001	1,8 ± 2,4	< 0,001	0,010	0,2 ± 1,5	0,151	0,1 ± 1,8	0,438	0,893
e' lat	0,9 ± 2,7	0,002	1,7 ± 3,4	< 0,001	0,016	0,1 ± 2,4	0,927	0,0 ± 2,6	0,826	0,799
E	-12,4 ± 26,8	< 0,001	-13,4 ± 27,6	< 0,001	0,883	-7,1 ± 19,1	< 0,001	-0,4 ± 18,1	0,578	0,004
s' prům	1,1 ± 1,9	< 0,001	1,8 ± 1,9	< 0,001	0,002	0,3 ± 1,1	0,004	0,1 ± 1,3	0,278	0,506
e' prům	0,7 ± 2,0	< 0,001	1,4 ± 2,4	< 0,001	0,019	0,0 ± 1,5	0,695	0,1 ± 1,8	0,724	0,597
TAPSE	0,7 ± 5,2	0,045	2,9 ± 5,8	< 0,001	0,022	0,2 ± 3,9	0,614	0,5 ± 3,8	0,403	0,837
s'tri	1,2 ± 3,0	< 0,001	2,4 ± 3,8	< 0,001	0,058	0,1 ± 2,4	0,263	0,4 ± 2,6	0,466	0,718
e'tri	0,9 ± 3,6	0,003	2,7 ± 7,7	< 0,001	0,108	-0,2 ± 3,3	0,740	0,8 ± 3,9	0,221	0,278
EDV	-17,2 ± 48,3	< 0,001	-35,0 ± 44,9	< 0,001	0,009	-5,1 ± 30,0	0,194	-3,5 ± 39,4	0,206	0,807
ESV	-23,5 ± 48,5	< 0,001	-53,6 ± 47,9	< 0,001	< 0,001	-6,8 ± 26,6	0,010	-6,2 ± 34,1	0,051	0,906
E/e'	-4,0 ± 6,3	< 0,001	-5,0 ± 6,7	< 0,001	0,234	-1,5 ± 4,6	0,002	-0,3 ± 3,9	0,699	0,109
LS	-3,0 ± 5,6	< 0,001	-4,2 ± 4,9	< 0,001	0,163	-0,6 ± 3,6	0,070	0,3 ± 3,4	0,496	0,079
DF	-0,8 ± 1,1	< 0,001	-0,8 ± 1,2	< 0,001	0,929	-0,2 ± 0,9	0,025	-0,1 ± 0,9	0,215	0,834

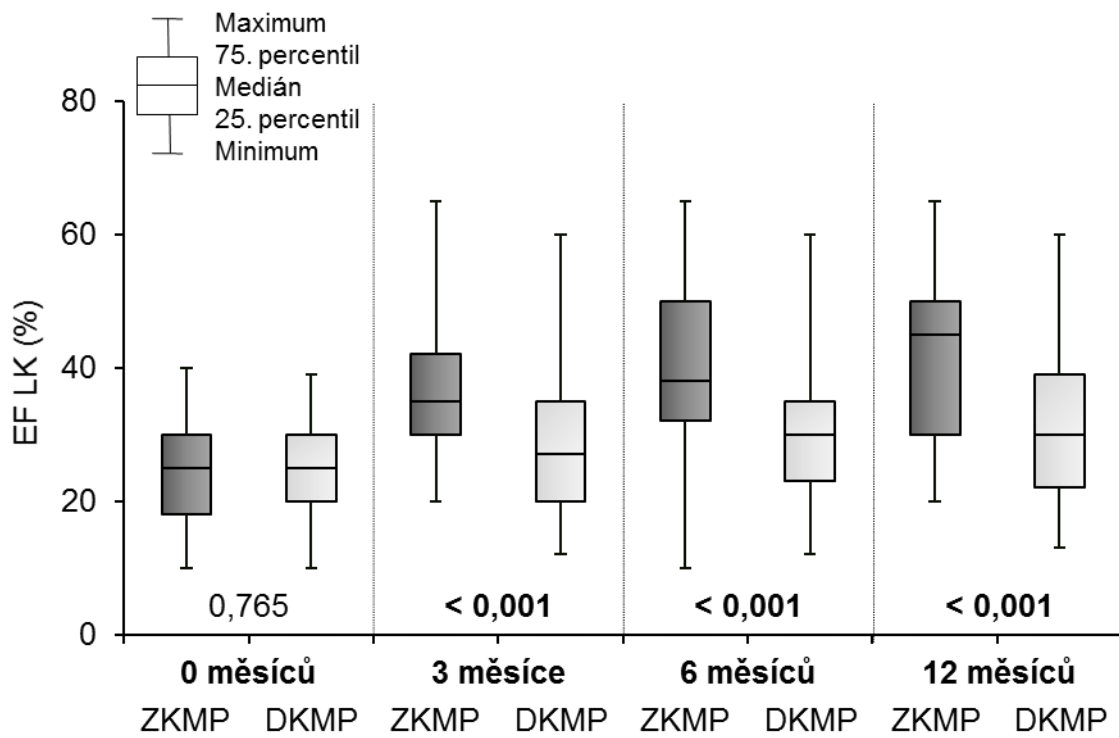
	Absolutní změna mezi 3- a 12měsíční kontrolní návštěvou					Absolutní změna mezi 6- a 12měsíční kontrolní návštěvou				
	DKMP	p ¹	ZKMP	p ¹	p ²	DKMP	p ¹	ZKMP	p ¹	p ²
EF LK	3,3 ± 7,8	< 0,001	6,0 ± 9,3	< 0,001	0,092	1,5 ± 6,7	0,036	1,6 ± 7,3	0,067	0,632
Dd	-1,0 ± 5,0	0,039	-1,8 ± 5,9	0,062	0,807	-0,1 ± 4,5	0,752	-0,8 ± 4,6	0,152	0,306
Ds	-1,6 ± 5,9	0,008	-3,0 ± 6,7	< 0,001	0,149	-0,3 ± 5,4	0,460	-1,3 ± 4,6	0,042	0,311
PK	-0,2 ± 4,1	0,496	0,1 ± 4,2	0,951	0,657	0,3 ± 3,8	0,414	-0,1 ± 3,5	0,619	0,341
s' sep	0,5 ± 1,5	< 0,001	0,3 ± 1,7	0,097	0,550	0,1 ± 1,7	0,447	0,0 ± 1,7	0,760	0,846
e' sep	0,1 ± 1,8	0,561	0,4 ± 2,7	0,134	0,210	0,2 ± 1,6	0,267	0,3 ± 1,9	0,239	0,749
s' lat	0,3 ± 1,9	0,097	0,6 ± 1,9	< 0,001	0,068	0,2 ± 1,8	0,272	0,5 ± 1,5	0,008	0,110
e' lat	0,3 ± 2,2	0,177	1,1 ± 2,8	0,002	0,031	0,3 ± 2,5	0,301	0,9 ± 2,6	0,005	0,092
E	-4,4 ± 24,3	0,048	1,5 ± 19,3	0,435	0,061	3,4 ± 19,6	0,089	-0,4 ± 16,1	0,674	0,151
s' prům	0,4 ± 1,4	0,004	0,4 ± 1,6	0,008	0,672	0,2 ± 1,4	0,274	0,2 ± 1,3	0,217	0,687
e' prům	0,2 ± 1,6	0,268	0,7 ± 2,3	0,009	0,086	0,2 ± 1,7	0,288	0,5 ± 1,9	0,017	0,256
TAPSE	0,2 ± 4,6	0,489	0,1 ± 4,6	0,990	0,671	0,2 ± 4,4	0,350	-0,3 ± 4,4	0,451	0,275
s'tri	0,6 ± 2,9	0,020	0,1 ± 2,9	0,634	0,254	0,5 ± 2,7	0,018	-0,2 ± 2,9	0,558	0,109
e'tri	0,3 ± 3,8	0,166	1,9 ± 8,1	0,013	0,215	0,6 ± 3,3	0,025	1,1 ± 7,9	0,243	0,645
EDV	-4,0 ± 38,8	0,414	-7,4 ± 46,4	0,186	0,581	0,2 ± 35,2	0,801	-5,5 ± 31,5	0,136	0,184
ESV	-7,6 ± 38,5	0,062	-12,2 ± 41,4	0,002	0,257	-2,1 ± 33,5	0,660	-6,1 ± 26,6	0,122	0,392
E/e'	-1,6 ± 5,2	0,004	-0,7 ± 4,3	0,074	0,553	0,1 ± 4,0	0,954	-0,8 ± 3,6	0,026	0,132
LS	-0,7 ± 4,9	0,111	-0,2 ± 4,3	0,545	0,502	-0,4 ± 4,4	0,211	-0,4 ± 3,9	0,431	0,708
DF	-0,2 ± 1,1	0,062	0,0 ± 1,1	0,858	0,275	0,0 ± 0,9	0,961	0,1 ± 0,8	0,590	0,746

¹ p-hodnota Mannova-Whitneyho U testu pro srovnání hodnot u skupiny se zánětem vs. bez zánětu v každém z časových bodů;

² p-hodnota Wilcoxonova testu pro srovnání hodnot ve dvou časových bodech (významnost změny) zvlášť pro pacienty se zánětem a bez zánětu.

DKMP dilatační kardiomyopatie, **ZKMP** zánětlivá kardiomyopatie, **EF LK** ejekční frakce levé komory [%], **Dd** diastolický rozměr levé komory [mm], **Ds** systolický rozměr levé komory [mm], **PK** rozměr pravé komory [mm], **s' sep** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **s' lat** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na laterálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **e' sep** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **e' lat** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **s' prům** průměr vrcholných systolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **e' prům** průměr vrcholných časně diastolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **s'tri** vrcholná systolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **e'tri** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **E** vrcholná rychlost časně diastolického toku přes mitrální ústí [cm/s], **TAPSE** amplituda systolického pohybu laterálního okraje anulu trikuspidální chlopně [mm], **EDV** objem levé komory na konci diastoly [ml], **ESV** objem levé komory na konci systoly [ml], **LS** rozměr levé síně [mm], **DF** diastolická funkce hodnocená následně: 0 normální diastolická funkce, 1 – porucha relaxace, 2 – pseudonormalizace, 3 – restriktivní plnění LK

Graf 1. Vývoj ejekční frakce levé komory u pacientů se zánětem a bez zánětu



Uvedena je p-hodnota Mannova-Whitneyho U testu pro srovnání hodnot u skupiny se zánětem a bez zánětu v jednotlivých časových bodech.

6.2 Srovnání skupin při rozdělení souboru dle přítomnosti či nepřítomnosti virů v myokardu

Vstupní charakteristiky souborů rozdělených podle přítomnosti (PCR+) či nepřítomnosti (PCR-) virů v myokardu jsou uvedeny v tabulce 7. Obě skupiny se v žádném ze sledovaných parametrů statisticky významně nelišily.

Tabulka 7. Základní charakteristiky souboru pacientů podle virové přítomnosti

		PCR- (N = 79)	PCR+ (N = 133)	P ¹
Pohlaví	Muž	62 (37,3 %)	104 (62,7 %)	0,999
	Žena	17 (37,0 %)	29 (63,0 %)	
Zánět	Ne	48 (60,8 %)	78 (58,6 %)	0,775
	Ano	31 (39,2 %)	55 (41,4 %)	
CRP	(mg/L)	13,3 ± 33,9 3,2 (0,5; 96,1)	8,4 ± 21,5 2,9 (0,7; 36,9)	0,585
délka symptomů	(měsíce)	2,6 ± 2,5 1,5 (0,5; 8,0)	2,7 ± 2,5 2,0 (0,5; 8,0)	0,793
Věk	(roky)	46,4 ± 10,7 45,0 (28,0; 64,0)	47,2 ± 12,0 48,0 (24,0; 67,0)	0,570
NTproBNP	(μg/ml)	2 835,9 ± 3 472,6 1 686,5 (265,0; 10 116,0)	2 489,9 ± 2 497,4 1 646,0 (301,0; 7 064,0)	0,920
NYHA		2,4 ± 0,6 2,0 (1,5; 3,5)	2,3 ± 0,5 2,0 (1,5; 3,0)	0,554
MPAP	(mmHg)	27,6 ± 9,7 26,0 (13,0; 44,0)	26,8 ± 10,3 25,0 (13,0; 43,0)	0,511
PCWP	(mmHg)	18,9 ± 8,2 20,0 (7,0; 34,0)	17,5 ± 8,6 16,0 (6,0; 32,0)	0,236
CI	(L/min/m ²)	2,1 ± 0,6 2,0 (1,3; 2,9)	2,1 ± 0,5 2,0 (1,3; 3,0)	0,999

Hodnoty jsou popsány pomocí absolutních a relativních četností nebo pomocí průměru (SD) a mediánu (5. percentil; 95. percentil).

¹ p-hodnota Mannova-Whitneyho U testu.

PCR- bez virové přítomnosti, PCR+ s virovou přítomností, MPAP střední tlak v plicnici; PCWP tlak v zaklínění; CI srdeční index.

Ve skupině bez přítomnosti virů (PCR-, n=79) došlo ke změně EF LK ze vstupních $23,2 \pm 7,3 \%$ na $30,1 \pm 9,2 \%$ ve 3. měsíci, na $31,9 \pm 11,1 \%$ v 6. měsíci, a na $34,0 \pm 11,7 \%$ ve 12. měsíci (všechna $p < 0,001$ proti vstupní kontrole) a třídy funkční klasifikace dle NYHA z $2,4 \pm 0,6$ na $2,0 \pm 0,5$ ve 3. měsíci, na $1,9 \pm 0,6$ v 6. měsíci a na $1,9 \pm 0,6$ ve 12. měsíci (všechna $p < 0,001$ proti vstupní kontrole).

Ve skupině s přítomností virů (PCR+, n=133) došlo ke změně EF LK z $24,7 \pm 6,9 \%$ na $31,7 \pm 10,3 \%$ ve 3. měsíci, na $34,9 \pm 12,2 \%$ v 6. měsíci a na $36,6 \pm 12,7 \%$ při 12-měsíční kontrole (všechna $p < 0,001$ proti vstupní kontrole). Třída funkční klasifikace dle NYHA se změnila z $2,3 \pm 0,5$ na $2,0 \pm 0,6$ ve 3. měsíci, na $1,9 \pm 0,7$ v 6. měsíci, a na $1,9 \pm 0,6$ při 12-měsíční kontrole (všechna $p < 0,001$ proti vstupní kontrole).

Při porovnání změn jednotlivých parametrů mezi oběma skupinami bylo nalezeno obdobné zlepšení EF LK na konci sledování ve skupině PCR- ($11,1 \pm 12,5 \%$) i ve skupině PCR+ ($11,5 \pm 12,4 \%$); ($p = 0,716$). Podobně zlepšení třídy NYHA klasifikace bylo v obou skupinách srovnatelné ($0,5 \pm 0,8$ ve skupině PCR- a $0,4 \pm 0,8$ ve skupině PCR+; $p=0,639$).

Vývoj EF LK a NYHA klasifikace je uveden separátně v tabulkách 8 a 9, vývoj všech sledovaných echokardiografických parametrů potom v tabulce 10.

Tabulka 8. Vývoj ejekční frakce levé komory podle virové přítomnosti

	PCR- (průměr ± SD)	PCR+ (průměr ± SD)	p ¹
0 M	23,2 ± 7,3	24,7 ± 6,9	0,123
3 M	30,1 ± 9,2	31,7 ± 10,3	0,361
6 M	31,9 ± 11,1	34,9 ± 12,2	0,114
12 M	34,0 ± 11,7	36,6 ± 12,7	0,224
Rozdíl 0-3 M	6,9 ± 10,0	7,0 ± 9,2	0,784
	p²	< 0,001	< 0,001
Rozdíl 0-6 M	8,7 ± 12,4	9,9 ± 11,5	0,306
	p²	< 0,001	< 0,001
Rozdíl 0-12 M	11,1 ± 12,5	11,5 ± 12,4	0,716
	p²	< 0,001	< 0,001
Rozdíl 3-6 M	1,9 ± 6,4	3,2 ± 6,4	0,298
	p²	0,007	< 0,001
Rozdíl 3-12 M	4,0 ± 8,3	4,6 ± 8,6	0,613
	p²	< 0,001	< 0,001
Rozdíl 6-12 M	1,9 ± 7,3	1,3 ± 6,7	0,823
	p²	0,066	0,033

Tabulka 9. Vývoj třídy NYHA klasifikace podle virové přítomnosti

	PCR- (průměr ± SD)	PCR+ (průměr ± SD)	p ¹
0 M	2,4 ± 0,6	2,3 ± 0,5	0,554
3 M	2,0 ± 0,5	2,0 ± 0,6	0,705
6 M	1,9 ± 0,6	1,9 ± 0,7	0,720
12 M	1,9 ± 0,6	1,9 ± 0,6	0,832
Rozdíl 0-3 M	-0,4 ± 0,7	-0,4 ± 0,6	0,946
	p²	< 0,001	< 0,001
Rozdíl 0-6 M	-0,4 ± 0,7	-0,4 ± 0,7	0,746
	p²	< 0,001	< 0,001
Rozdíl 0-12 M	-0,5 ± 0,8	-0,4 ± 0,8	0,639
	p²	< 0,001	< 0,001
Rozdíl 3-6 M	-0,1 ± 0,4	-0,1 ± 0,4	0,466
	p²	0,094	0,006
Rozdíl 3-12 M	-0,1 ± 0,4	-0,1 ± 0,5	0,639
	p²	0,057	0,030
Rozdíl 6-12 M	0,0 ± 0,4	0,0 ± 0,4	0,602
	p²	0,528	0,904

¹ p-hodnota Mannova-Whitneyho U testu pro srovnání hodnot u skupiny PCR- vs. PCR+ v každém z časových bodů;

² p-hodnota Wilcoxonova testu pro srovnání hodnot ve dvou časových bodech (významnost změny) zvlášť pro pacienty bez virové přítomnosti (PCR-) a s virovou přítomností (PCR+).

Tabulka 10. Echo parametry a jejich vývoj ve skupinách bez virové přítomnosti (PCR-, N = 79) a s virovou přítomností (PCR+, N = 133)

	Vstupní kontrola			3měsíční kontrola		
	PCR-	PCR+	p ¹	PCR-	PCR+	p ¹
EF LK	23,2 ± 7,3	24,7 ± 6,9	0,123	30,1 ± 9,2	31,7 ± 10,3	0,361
Dd	66,6 ± 8,4	65,2 ± 7,9	0,192	63,8 ± 7,9	62,9 ± 8,5	0,410
Ds	59,1 ± 8,3	57,2 ± 7,9	0,094	54,3 ± 9,0	53,2 ± 9,7	0,555
PK	33,5 ± 5,6	33,4 ± 5,6	0,809	31,2 ± 5,2	31,9 ± 5,1	0,549
s' sep	4,7 ± 1,5	4,8 ± 1,5	0,871	5,7 ± 1,7	5,6 ± 1,6	0,461
e' sep	5,4 ± 2,0	5,1 ± 1,8	0,646	5,7 ± 2,1	5,9 ± 2,1	0,923
s' lat	5,4 ± 1,7	5,5 ± 2,1	0,940	6,4 ± 2,2	6,3 ± 2,2	0,389
e' lat	7,2 ± 2,9	6,9 ± 2,9	0,408	7,3 ± 2,8	7,6 ± 2,7	0,253
E	81,5 ± 25,5	80,7 ± 25,4	0,902	68,7 ± 22,3	71,4 ± 21,5	0,343
s' prům	5,0 ± 1,4	5,1 ± 1,6	0,849	6,0 ± 1,7	5,9 ± 1,7	0,341
e' prům	6,3 ± 2,1	6,0 ± 2,0	0,388	6,5 ± 2,2	6,7 ± 2,1	0,360
TAPSE	19,5 ± 4,2	18,7 ± 4,1	0,215	21,2 ± 4,7	19,8 ± 3,8	0,039
s'tri	10,8 ± 2,4	10,6 ± 2,7	0,412	12,1 ± 3,3	11,8 ± 3,0	0,499
e'tri	9,2 ± 2,8	9,4 ± 3,1	0,612	9,9 ± 3,2	10,0 ± 3,6	0,858
EDV	231,9 ± 65,5	221,7 ± 62,4	0,236	210,4 ± 58,8	203,5 ± 63,2	0,345
ESV	177,4 ± 57,0	167,8 ± 53,4	0,257	149,6 ± 55,8	142,3 ± 56,5	0,455
E/e'	14,1 ± 5,8	15,0 ± 7,1	0,681	11,6 ± 5,2	11,6 ± 5,8	0,988
LS	45,6 ± 6,3	44,6 ± 6,2	0,306	42,4 ± 6,0	42,0 ± 6,3	0,551
DF	2,1 ± 0,9	2,0 ± 1,0	0,355	1,4 ± 0,9	1,4 ± 0,9	0,873
	6měsíční kontrola			12měsíční kontrola		
	PCR-	PCR+	p ¹	PCR-	PCR+	p ¹
EF LK	31,9 ± 11,1	34,9 ± 12,2	0,114	34,0 ± 11,7	36,6 ± 12,7	0,224
Dd	62,9 ± 8,9	62,0 ± 9,2	0,615	62,9 ± 8,9	61,4 ± 9,8	0,286
Ds	53,1 ± 10,1	51,6 ± 10,6	0,430	52,8 ± 10,3	50,7 ± 11,4	0,231
PK	31,4 ± 5,2	31,5 ± 5,2	0,887	31,3 ± 5,8	31,8 ± 5,5	0,778
s' sep	6,1 ± 1,8	6,0 ± 1,9	0,714	6,2 ± 1,9	6,1 ± 1,9	0,826
e' sep	6,0 ± 1,9	5,8 ± 1,9	0,228	6,2 ± 2,2	6,0 ± 2,0	0,754
s' lat	6,5 ± 2,0	6,5 ± 2,6	0,400	6,5 ± 2,0	7,0 ± 2,5	0,359
e' lat	7,5 ± 2,9	7,7 ± 3,3	0,811	7,6 ± 2,8	8,4 ± 3,1	0,063
E	64,1 ± 19,0	67,6 ± 22,1	0,357	66,3 ± 21,4	69,7 ± 22,6	0,345
s' prům	6,3 ± 1,6	6,3 ± 1,9	0,614	6,3 ± 1,7	6,6 ± 2,0	0,493
e' prům	6,7 ± 2,0	6,7 ± 2,3	0,605	6,8 ± 2,3	7,2 ± 2,3	0,208
TAPSE	20,8 ± 4,2	20,5 ± 3,8	0,606	20,6 ± 4,8	20,7 ± 4,1	0,752
s'tri	12,2 ± 3,2	12,2 ± 3,0	0,763	12,4 ± 3,3	12,4 ± 2,8	0,873
e'tri	10,4 ± 3,5	10,1 ± 3,4	0,507	10,4 ± 3,1	11,2 ± 6,3	0,633
EDV	206,1 ± 65,2	200,3 ± 66,5	0,641	207,0 ± 64,4	197,2 ± 68,9	0,279
ESV	144,1 ± 61,7	136,3 ± 62,6	0,412	141,7 ± 64,0	131,9 ± 64,9	0,314
E/e'	10,2 ± 4,1	10,8 ± 5,0	0,432	10,4 ± 4,0	10,4 ± 4,3	0,807
LS	41,9 ± 5,8	42,1 ± 6,4	0,812	41,7 ± 6,3	41,5 ± 6,8	0,633
DF	1,3 ± 0,7	1,2 ± 0,8	0,134	1,2 ± 0,7	1,2 ± 0,9	0,772

¹ p-hodnota Mannova-Whitneyho U testu pro srovnání hodnot u skupiny PCR- vs. PCR+ v každém z časových bodů.

EF LK ejekční frakce levé komory [%], **Dd** diastolický rozměr levé komory [mm], **Ds** systolický rozměr levé komory [mm], **PK** rozměr pravé komory [mm], **s'sep** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **s'lat** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na laterálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **e'sep** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **e'lat** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **s'prům** průměr vrcholných systolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **e'prům** průměr vrcholných časně diastolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **s'tri** vrcholná systolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **e'tri** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **E** vrcholná rychlost časně diastolického toku přes mitrální ústí [cm/s], **TAPSE** amplituda systolického pohybu laterálního okraje anulu trikuspidální chlopně [mm], **EDV** objem levé komory na konci diastoly [ml], **ESV** objem levé komory na konci systoly [ml], **LS** rozměr levé síně [mm], **DF** diastolická funkce hodnocená následně: 0 normální diastolická funkce, 1 – porucha relaxace, 2 – pseudonormalizace, 3 – restriktivní plnění LK

Pro větší přehlednost jsou v tabulce 11 uvedeny absolutní hodnoty změn jednotlivých echokardiografických parametrů.

Pokud se podíváme na časovou souslednost změn, je patrné, že k maximu změn u velké většiny parametrů docházelo v prvních třech měsících, po 6. měsíci již byly změny méně vyjádřené. Rozdíly ve zlepšení EF LK mezi oběma skupinami nebyly statisticky významné v žádném ze sledovaných intervalů (Graf 2).

Tabulka 11. Echo parametry a jejich změna v čase ve skupinách bez virové přítomnosti (PCR-, N = 79) a s virovou přítomností (PCR+, N = 133)

	Absolutní změna mezi vstupní a 3měsíční kontrolní návštěvou					Absolutní změna mezi vstupní a 6měsíční kontrolní návštěvou				
	PCR-	p ¹	PCR+	p ¹	p ²	PCR-	p ¹	PCR+	p ¹	p ²
EF LK	6,9 ± 10,0	< 0,001	7,0 ± 9,2	< 0,001	0,784	8,7 ± 12,4	< 0,001	9,9 ± 11,5	< 0,001	0,306
Dd	-2,6 ± 5,3	< 0,001	-2,1 ± 4,6	< 0,001	0,642	-3,7 ± 5,9	< 0,001	-3,1 ± 5,7	< 0,001	0,430
Ds	-4,5 ± 6,7	< 0,001	-3,8 ± 5,6	< 0,001	0,598	-5,9 ± 7,5	< 0,001	-5,3 ± 6,9	< 0,001	0,646
PK	-2,0 ± 4,3	< 0,001	-1,5 ± 4,8	< 0,001	0,446	-2,0 ± 4,7	< 0,001	-1,9 ± 5,1	< 0,001	0,659
s' sep	1,0 ± 2,0	< 0,001	0,8 ± 1,6	< 0,001	0,480	1,3 ± 2,0	< 0,001	1,2 ± 2,0	< 0,001	0,361
e' sep	0,3 ± 2,4	0,077	0,7 ± 1,9	< 0,001	0,435	0,6 ± 2,4	0,016	0,6 ± 2,1	0,004	0,780
s' lat	0,9 ± 2,2	< 0,001	0,9 ± 1,7	< 0,001	0,806	1,2 ± 2,3	< 0,001	1,0 ± 2,2	< 0,001	0,765
e' lat	0,1 ± 2,5	0,890	0,9 ± 2,5	< 0,001	0,029	0,3 ± 3,1	0,400	0,8 ± 3,2	0,008	0,267
E	-13,0 ± 24,0	< 0,001	-8,7 ± 22,5	< 0,001	0,106	-17,6 ± 24,1	< 0,001	-13,1 ± 24,2	< 0,001	0,140
s' prům	1,0 ± 1,8	< 0,001	0,8 ± 1,4	< 0,001	0,788	1,3 ± 1,8	< 0,001	1,1 ± 1,8	< 0,001	0,602
e' prům	0,2 ± 2,1	0,394	0,8 ± 1,8	< 0,001	0,048	0,5 ± 2,2	0,050	0,7 ± 2,3	0,003	0,722
TAPSE	1,5 ± 5,0	0,018	1,2 ± 4,4	0,005	0,850	1,2 ± 5,3	0,051	1,8 ± 4,8	< 0,001	0,559
s'tri	1,3 ± 3,4	0,007	1,2 ± 2,9	< 0,001	0,615	1,4 ± 3,5	< 0,001	1,5 ± 3,4	< 0,001	0,488
e'tri	0,7 ± 3,6	0,061	0,7 ± 3,4	0,012	0,619	1,2 ± 3,5	0,005	0,8 ± 3,6	0,019	0,376
EDV	-20,4 ± 39,1	< 0,001	-16,3 ± 38,8	< 0,001	0,448	-25,9 ± 44,5	< 0,001	-20,3 ± 41,5	< 0,001	0,268
ESV	-25,9 ± 42,8	< 0,001	-24,7 ± 35,7	< 0,001	0,875	-33,3 ± 48,0	< 0,001	-29,9 ± 40,6	< 0,001	0,763
E/e'	-2,7 ± 6,1	< 0,001	-3,5 ± 6,1	< 0,001	0,641	-3,9 ± 6,1	< 0,001	-4,1 ± 6,5	< 0,001	0,633
LS	-2,8 ± 5,0	< 0,001	-2,4 ± 4,9	< 0,001	0,351	-3,6 ± 4,8	< 0,001	-2,5 ± 5,0	< 0,001	0,108
DF	-0,7 ± 1,1	< 0,001	-0,6 ± 1,0	< 0,001	0,265	-0,8 ± 1,0	< 0,001	-0,8 ± 1,1	< 0,001	0,844
	Absolutní změna mezi vstupní a 12měsíční kontrolní návštěvou					Absolutní změna mezi 3- a 6měsíční kontrolní návštěvou				
	PCR-	p ¹	PCR+	p ¹	p ²	PCR-	p ¹	PCR+	p ¹	p ²
EF LK	11,1 ± 12,5	< 0,001	11,5 ± 12,4	< 0,001	0,716	1,9 ± 6,4	0,007	3,2 ± 6,4	< 0,001	0,298
Dd	-3,7 ± 6,6	< 0,001	-3,8 ± 6,4	< 0,001	0,858	-1,2 ± 4,7	0,026	-1,0 ± 4,4	0,044	0,570
Ds	-6,3 ± 8,5	< 0,001	-6,4 ± 8,0	< 0,001	0,931	-1,5 ± 4,9	0,016	-1,7 ± 4,1	< 0,001	0,863
PK	-2,2 ± 5,1	0,001	-1,7 ± 4,6	< 0,001	0,616	0,1 ± 3,1	0,824	-0,5 ± 3,3	0,059	0,188
s' sep	1,4 ± 2,2	< 0,001	1,3 ± 1,9	< 0,001	0,835	0,3 ± 1,7	0,089	0,4 ± 1,1	< 0,001	0,941
e' sep	0,8 ± 2,3	< 0,001	0,8 ± 2,0	< 0,001	0,941	0,3 ± 2,3	0,320	-0,2 ± 1,7	0,406	0,178
s' lat	1,2 ± 2,4	< 0,001	1,5 ± 2,4	< 0,001	0,390	0,1 ± 1,6	0,461	0,2 ± 1,6	0,175	0,925
e' lat	0,6 ± 2,6	0,060	1,6 ± 3,1	< 0,001	0,036	0,1 ± 2,2	0,708	0,0 ± 2,6	0,737	0,655
E	-13,9 ± 27,9	< 0,001	-12,1 ± 26,6	< 0,001	0,582	-4,9 ± 17,6	0,077	-4,1 ± 19,8	0,042	0,919
s' prům	1,3 ± 2,1	< 0,001	1,4 ± 1,9	< 0,001	0,389	0,2 ± 1,3	0,168	0,3 ± 1,1	0,008	0,968
e' prům	0,7 ± 2,1	0,003	1,2 ± 2,2	< 0,001	0,125	0,2 ± 1,6	0,257	-0,1 ± 1,7	0,395	0,146
TAPSE	0,9 ± 6,0	0,073	2,0 ± 5,2	< 0,001	0,319	-0,4 ± 4,0	0,307	0,8 ± 3,7	0,040	0,032
s'tri	1,6 ± 3,5	< 0,001	1,7 ± 3,2	< 0,001	0,462	0,1 ± 2,3	0,679	0,3 ± 2,6	0,178	0,594
e'tri	1,3 ± 3,5	0,002	1,8 ± 6,6	< 0,001	0,730	0,5 ± 3,4	0,477	0,0 ± 3,7	0,900	0,691
EDV	-24,7 ± 49,0	< 0,001	-24,1 ± 47,0	< 0,001	0,934	-6,1 ± 33,8	0,124	-3,5 ± 34,3	0,275	0,611
ESV	-36,2 ± 54,8	< 0,001	-35,1 ± 47,6	< 0,001	0,946	-7,8 ± 30,6	0,034	-5,8 ± 29,4	0,015	0,732
E/e'	-3,9 ± 6,2	< 0,001	-4,6 ± 6,6	< 0,001	0,407	-1,3 ± 4,1	0,024	-0,8 ± 4,5	0,139	0,388
LS	-3,8 ± 5,9	< 0,001	-3,3 ± 5,0	< 0,001	0,548	-0,8 ± 3,3	0,064	0,1 ± 3,7	0,830	0,203
DF	-0,9 ± 1,0	< 0,001	-0,7 ± 1,2	< 0,001	0,393	-0,1 ± 0,8	0,287	-0,2 ± 1,0	0,026	0,309

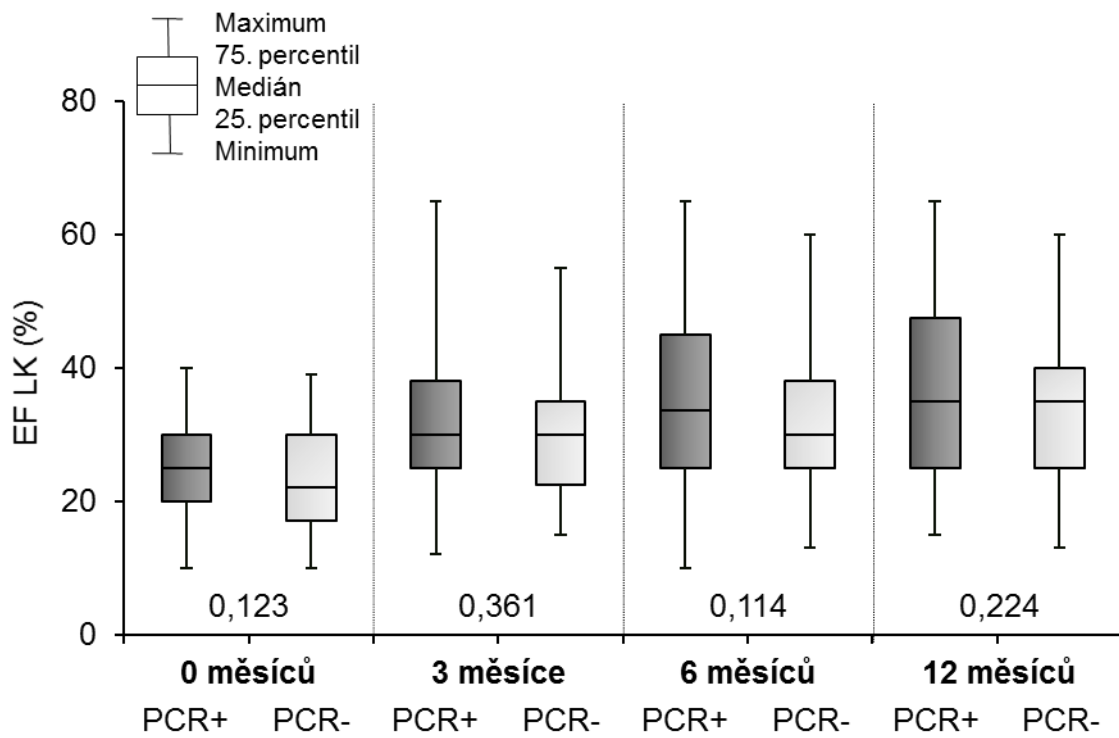
	Absolutní změna mezi 3- a 12měsíční kontrolní návštěvou					Absolutní změna mezi 6- a 12měsíční kontrolní návštěvou				
	PCR-	p ¹	PCR+	p ¹	p ²	PCR-	p ¹	PCR+	p ¹	p ²
EF LK	4,0 ± 8,3	< 0,001	4,6 ± 8,6	< 0,001	0,613	1,9 ± 7,3	0,066	1,3 ± 6,7	0,033	0,823
Dd	-0,9 ± 5,6	0,303	-1,6 ± 5,3	0,007	0,316	0,0 ± 5,1	0,906	-0,7 ± 4,1	0,099	0,197
Ds	-1,6 ± 6,8	0,115	-2,6 ± 5,9	< 0,001	0,177	-0,4 ± 5,8	0,693	-0,9 ± 4,6	0,031	0,422
PK	-0,1 ± 3,7	0,770	-0,1 ± 4,4	0,687	0,989	-0,1 ± 3,4	0,920	0,4 ± 3,8	0,614	0,757
s' sep	0,4 ± 1,7	0,097	0,5 ± 1,5	< 0,001	0,645	0,1 ± 1,7	0,821	0,1 ± 1,7	0,418	0,889
e' sep	0,5 ± 2,6	0,186	0,1 ± 1,9	0,387	0,505	0,1 ± 1,7	0,553	0,3 ± 1,7	0,115	0,606
s' lat	0,2 ± 2,0	0,239	0,6 ± 1,8	< 0,001	0,257	0,0 ± 1,7	0,780	0,5 ± 1,7	0,003	0,148
e' lat	0,3 ± 2,2	0,218	0,8 ± 2,6	0,002	0,333	0,1 ± 2,5	0,994	0,8 ± 2,6	0,001	0,054
E	-1,9 ± 19,2	0,140	-2,1 ± 24,5	0,601	0,541	2,1 ± 18,5	0,628	1,7 ± 18,3	0,277	0,703
s' prům	0,2 ± 1,6	0,160	0,6 ± 1,4	< 0,001	0,290	0,0 ± 1,4	0,860	0,3 ± 1,4	0,053	0,324
e' prům	0,3 ± 2,0	0,189	0,4 ± 1,9	0,020	0,768	0,1 ± 1,8	0,865	0,5 ± 1,8	0,004	0,090
TAPSE	-0,9 ± 4,9	0,187	0,8 ± 4,3	0,093	0,042	-0,2 ± 4,4	0,786	0,1 ± 4,4	0,695	0,512
s'tri	0,1 ± 3,0	0,643	0,6 ± 2,8	0,021	0,412	0,2 ± 2,8	0,551	0,3 ± 2,8	0,219	0,894
e'tri	0,5 ± 3,6	0,140	1,2 ± 6,9	0,025	0,723	0,0 ± 3,6	0,530	1,3 ± 6,5	0,009	0,215
EDV	-3,3 ± 39,8	0,965	-6,7 ± 43,4	0,080	0,283	0,7 ± 38,4	0,673	-3,9 ± 30,6	0,189	0,220
ESV	-8,8 ± 41,2	0,106	-9,9 ± 38,8	0,003	0,484	-2,8 ± 35,0	0,558	-4,2 ± 28,3	0,206	0,724
E/e'	-1,2 ± 4,3	0,016	-1,3 ± 5,3	0,019	0,772	0,1 ± 3,9	0,991	-0,5 ± 3,8	0,084	0,347
LS	-0,7 ± 4,9	0,302	-0,4 ± 4,6	0,191	0,988	0,0 ± 4,5	0,869	-0,6 ± 4,0	0,069	0,382
DF	-0,1 ± 1,0	0,197	-0,1 ± 1,1	0,313	0,881	-0,1 ± 0,8	0,456	0,1 ± 0,9	0,389	0,210

¹ p-hodnota Mannova-Whitneyho U testu pro srovnání hodnot u skupiny PCR- vs. PCR+ v každém z časových bodů;

² p-hodnota Wilcoxonova testu pro srovnání hodnot ve dvou časových bodech (významnost změny) zvlášť pro pacienty PCR- a PCR+.

EF LK ejekční frakce levé komory [%], **Dd** diastolický rozměr levé komory [mm], **Ds** systolický rozměr levé komory [mm], **PK** rozměr pravé komory [mm], **s'sep** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **s'lat** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na laterálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **e'sep** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **e'lat** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **s'prům** průměr vrcholných systolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **e'prům** průměr vrcholných časně diastolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **s'tri** vrcholná systolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **e'tri** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **E** vrcholná rychlost časně diastolického toku přes mitrální ústí [cm/s], **TAPSE** amplituda systolického pohybu laterálního okraje anulu trikuspidální chlopně [mm], **EDV** objem levé komory na konci diastoly [ml], **ESV** objem levé komory na konci systoly [ml], **LS** rozměr levé síně [mm], **DF** diastolická funkce hodnocená následně: 0 normální diastolická funkce, 1 – porucha relaxace, 2 – pseudonormalizace, 3 – restriktivní plnění LK

Graf 2. Vývoj ejekční frakce levé komory podle virové přítomnosti.



Uvedena je p-hodnota Mannova-Whitneyho U testu pro srovnání hodnot u skupiny se zánětem a bez zánětu v jednotlivých časových bodech.

6.3 Prediktory zlepšení systolické funkce levé komory a výskytu kombinovaného mortalitního a kombinovaného mortalitně-morbiditního endpointu

Zlepšení systolické funkce LK bylo definováno jako vzestup EF LK o alespoň 10 %. Protože jsme hledali časné prediktory dalšího vývoje, použili jsme pro tuto analýzu jednak hodnocení vstupních parametrů, a potom časné změny parametrů mezi kontrolami M0 a M3.

6.3.1 Prediktory zlepšení systolické funkce levé komory

Přítomnost zánětu byla statisticky významně častější ve skupině se zlepšením EF LK než ve skupině bez zlepšení (61 % vs 29 %; $p < 0,001$). Naopak 71 % nemocných ve skupině bez zlepšení nemělo přítomný zánět myokardu, zatímco k vzestupu EF LK došlo u 39 % nemocných bez prokázané myokarditidy. Skupina se zlepšením EF měla vstupně těžší symptomy a lehce nižší CI.

Charakteristiky a srovnání obou skupin (se zlepšením a bez zlepšení EF LK alespoň o 10 % v období do 3. měsíce) jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12. Základní charakteristiky pacientů podle přítomnosti zlepšení EF LK

		Bez zlepšení EF LK (N = 129)	Se zlepšením EF LK (N = 74)	P ¹
Pohlaví	Muž	107 (82,9 %)	52 (70,3 %)	0,051
	Žena	22 (17,1 %)	22 (29,7 %)	
Zánět	Ne	92 (71,3 %)	29 (39,2 %)	< 0,001
	Ano	37 (28,7 %)	45 (60,8 %)	
Viry	Ne	49 (38,0 %)	27 (36,5 %)	0,881
	Ano	80 (62,0 %)	47 (63,5 %)	
CRP (mg/L)		8,0 ± 19,0	14,7 ± 37,6	0,073
		2,8 (0,7; 33,8)	3,3 (0,8; 96,1)	
délka symptomů (měsíce)		3,0 ± 2,8	2,2 ± 1,9	0,072
		2,0 (0,5; 10,0)	1,5 (0,5; 7,0)	
Věk (roky)		47,9 ± 10,7	45,6 ± 12,7	0,272
		48,0 (32,0; 64,0)	45,0 (22,0; 64,0)	
NTproBNP (µg/ml)		2 355,9 ± 2 809,3	2 962,3 ± 2 945,0	0,090
		1 392,5 (229,0; 7 064,0)	1 845,5 (306,0; 10 116,0)	
NYHA		2,2 ± 0,6	2,5 ± 0,5	0,005
		2,0 (1,5; 3,0)	2,5 (1,5; 3,5)	
MPAP (mmHg)		26,9 ± 10,0	27,2 ± 10,1	0,673
		25,0 (13,0; 44,0)	26,0 (13,0; 42,0)	
PCWP (mmHg)		17,8 ± 8,3	18,2 ± 8,5	0,729
		17,0 (7,0; 33,0)	18,0 (6,0; 31,0)	
CI (L/min/m ²)		2,1 ± 0,5	2,0 ± 0,6	0,009
		2,1 (1,4; 2,9)	1,9 (1,3; 3,2)	

Hodnoty jsou popsány pomocí absolutních a relativních četností nebo pomocí průměru (SD) a mediánu (5. percentil; 95. percentil).

¹ p-hodnota Mannova-Whitneyho U testu.

MPAP střední tlak v plicnici; PCWP tlak v zaklínění; CI srdeční index.

Nejprve jsme se pokusili nalézt prediktory zlepšení EF LK na konci sledování, tj. ve 12. měsíci, mezi vstupními parametry. Přítomnost zánětu znamenala, že tato skupina bude mít hodnotu EF LK ve 12. měsíci o 10,2 % vyšší než pacienti bez zánětu (významnost regresního koeficientu < 0,001).

Jedinci se vstupně většími rozměry i objemy LK budou mít nižší hodnotu EF LK ve 12. měsíci - např. pro endiastolický rozměr LK to znamená, že jeho vstupní hodnota vyšší o 10 mm predikuje o 6,4 % nižší EF LK ve 12. měsíci (p < 0,001). Také horší diastolické funkce a větší velikost levé síně znamenají nižší hodnotu EF LK ve 12. měsíci (zvýšení

poměru E/e' o 5 snižuje výslednou EF LK o 2,4 % ($p < 0,001$); vstupní velikost levé síně větší o 10 mm snižuje EF LK ve 12. měsíci o 4,2 % ($p=0,004$).

Hodnocení změny parametru mezi vstupní a 12. měsíční kontrolou neznámá, že EF LK bude finálně vyšší, ale o kolik se zlepší – např. pacientům se zánětem se zlepší EF LK o 10,1 % více než pacientům bez zánětu ($p < 0,001$); podobně při vstupní hodnotě EDV o 50 ml vyšší dojde k o 2,1 % nižšímu zlepšení EF LK, v případě vstupní hodnoty EDV o 100 ml vyšší bude změna EF LK o 4,2 % nižší ($p=0,002$). Tedy menší vstupní objem i rozměr LK znamená větší zlepšení EF LK. Zajímavé je, že vstupní lepší systolická funkce PK (vyšší hodnota TAPSE i s'tri) znamená menší zlepšení EF LK, naopak diastolická funkce – na rozdíl od významného vlivu na absolutní hodnoty EF LK na konci sledování – na změnu EF LK nemá statisticky významný vliv. Všechny výsledky jsou popsány v tabulce 13.

Tabulka 13. Predikce hodnoty EF po 12 měsících a změny hodnoty EF od vstupního vyšetření do kontroly po 12 měsících na základě hodnot parametrů na počátku sledování

Faktor	Změna	Hodnota EF ve 12. měsíci			Absolutní změna mezi vstupní a 12měsíční kontrolní návštěvou		
		β (95% IS)	R ²	p*	β (95% IS)	R ²	p*
Pohlaví	Žena (ref. muž)	3,1 (-1,2; 7,4)	1,1 %	0,153	1,9 (-2,3; 6,2)	0,4 %	0,375
Věk	Vyšší o 10	-1,0 (-2,5; 0,6)	0,8 %	0,227	-1,2 (-2,8; 0,3)	1,2 %	0,124
délka symptomů	Vyšší o 1	-0,6 (-1,3; 0,1)	1,5 %	0,090	-0,9 (-1,6; -0,2)	3,0 %	0,016
Zánět	Ano (ref. ne)	10,2 (6,9; 13,5)	16,3 %	< 0,001	10,1 (6,8; 13,4)	15,9 %	< 0,001
Viry	Ano (ref. ne)	2,6 (-1,0; 6,2)	1,0 %	0,159	0,3 (-3,3; 4,0)	0,0 %	0,855
CRP	Vyšší o 10	0,8 (0,2; 1,5)	3,4 %	0,010	1,0 (0,3; 1,6)	4,6 %	0,003
NTproBNP	Vyšší o 200	0,0 (-0,1; 0,1)	0,0 %	0,985	0,1 (0,0; 0,3)	2,9 %	0,020
NYHA	Vyšší o 1	1,7 (-1,5; 4,8)	0,5 %	0,305	4,1 (1,0; 7,2)	3,4 %	0,011
MPAP	Vyšší o 5	-1,0 (-1,9; -0,1)	2,5 %	0,033	0,3 (-0,6; 1,3)	0,3 %	0,469
PCWP	Vyšší o 5	-1,5 (-2,5; -0,4)	3,7 %	0,008	0,4 (-0,7; 1,4)	0,2 %	0,528
CI	Vyšší o 1	3,4 (0,1; 6,6)	2,3 %	0,043	-2,2 (-5,5; 1,1)	1,0 %	0,184
EF LK	Vyšší o 10	5,0 (2,6; 7,4)	8,0 %	< 0,001	-5,0 (-7,4; -2,6)	8,2 %	< 0,001
Dd	Vyšší o 10	-6,4 (-8,3; -4,4)	17,9 %	< 0,001	-3,3 (-5,4; -1,2)	4,8 %	0,002
Ds	Vyšší o 10	-6,9 (-8,8; -5,0)	20,7 %	< 0,001	-2,1 (-4,2; 0,1)	1,9 %	0,056
PK	Vyšší o 10	-0,4 (-3,6; 2,7)	0,0 %	0,787	0,9 (-2,3; 4,0)	0,2 %	0,588
s' sep	Vyšší o 1	1,7 (0,6; 2,9)	4,5 %	0,003	-0,9 (-2,1; 0,2)	1,3 %	0,118
e' sep	Vyšší o 1	1,0 (0,0; 1,9)	2,2 %	0,040	-0,1 (-1,1; 0,9)	0,0 %	0,834
s' lat	Vyšší o 1	1,1 (0,2; 2,0)	3,0 %	0,016	-0,9 (-1,8; 0,0)	2,0 %	0,049
e' lat	Vyšší o 1	0,5 (-0,1; 1,1)	1,5 %	0,089	-0,3 (-0,9; 0,3)	0,6 %	0,292
E	Vyšší o 10	-1,2 (-1,8; -0,5)	5,8 %	< 0,001	-0,7 (-1,4; 0,0)	2,0 %	0,047
s' prům.	Vyšší o 1	1,7 (0,6; 2,9)	4,7 %	0,003	-1,2 (-2,3; 0,0)	2,1 %	0,043
e' prům.	Vyšší o 1	1,0 (0,1; 1,8)	2,5 %	0,029	-0,4 (-1,3; 0,5)	0,4 %	0,394
TAPSE	Vyšší o 5	-0,5 (-2,7; 1,7)	0,1 %	0,647	-4,1 (-6,2; -2,1)	7,6 %	< 0,001
s' tri	Vyšší o 1	-0,1 (-0,8; 0,6)	0,0 %	0,780	-1,1 (-1,8; -0,5)	5,6 %	0,001
e' tri	Vyšší o 1	0,2 (-0,4; 0,8)	0,3 %	0,487	-0,2 (-0,9; 0,4)	0,3 %	0,424
EDV	Vyšší o 50	-4,1 (-5,3; -2,8)	18,1 %	< 0,001	-2,1 (-3,4; -0,8)	4,7 %	0,002
ESV	Vyšší o 50	-5,1 (-6,5; -3,7)	20,7 %	< 0,001	-1,6 (-3,1; 0,0)	2,0 %	0,052
E/e'	Vyšší o 5	-2,4 (-3,7; -1,1)	6,8 %	< 0,001	-0,3 (-1,7; 1,0)	0,1 %	0,628
LS	Vyšší o 10	-4,2 (-7,0; -1,4)	4,3 %	0,004	-2,3 (-5,2; 0,5)	1,4 %	0,108
DF	Vyšší o 1	-3,1 (-4,8; -1,4)	6,4 %	< 0,001	0,2 (-1,5; 2,0)	0,0 %	0,810

Pozn.: Vzhledem k tomu, že tentokrát nepredikujeme binární hodnotu (výskyt/nevýskyt endpointu), ale hodnotu/změnu hodnoty EF ve 12. měsíci, což je spojitá proměnná, používáme namísto logistické regrese (OR) lineární regresi (β koeficienty). Tzn. že zatímco u OR se koeficienty interpretují jako „kolikrát se zvýší šance na výskyt endpointu“, u beta-koeficientů je to „o kolik se zvýší“.

EF LK ejekční frakce levé komory [%], **Dd** diastolický rozměr levé komory [mm], **Ds** systolický rozměr levé komory [mm], **PK** rozměr pravé komory [mm], **s' sep** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **s' lat** vrcholná

systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na laterálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **e'sep** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **e'lat** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **s'prům** průměr vrcholných systolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **e'prům** průměr vrcholných časně diastolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **s'tri** vrcholná systolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **e'tri** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **E** vrcholná rychlost časně diastolického toku přes mitrální ústí [cm/s], **TAPSE** amplituda systolického pohybu laterálního okraje anulu trikuspidální chlopně [mm], **EDV** objem levé komory na konci diastoly [ml], **ESV** objem levé komory na konci systoly [ml], **LS** rozměr levé síně [mm], **DF** diastolická funkce hodnocená následně: 0 normální diastolická funkce, 1 – porucha relaxace, 2 – pseudonormalizace, 3 – restriktivní plnění LK, **PCWP** tlak v zaklínění, **MPAP** střední tlak v plicnici, **CI** srdeční index.

Pokud jsme hledali prediktory zlepšení EF LK na základě hodnot parametrů po 3 měsících, ukázalo se, že absolutní hodnota téměř všech parametrů statisticky významně ovlivňovala výslednou EF LK – např. o 1 stupeň vyšší hodnota NYHA klasifikace ve 3. měsíci znamená o 7,7 % nižší EF LK ve 12. měsíci, větší endsystolický i enddiastolický rozměr LK znamenají o 8,8 %, resp. o 8,5 % nižší výslednou EF LK (všechna $p < 0,001$). Další výsledky jsou v tabulce 14.

Tabulka 14. Predikce hodnoty EF po 12 měsících od vstupního vyšetření na základě hodnot parametrů po 3 měsících

Faktor	Změna	Hodnota EF ve 12. měsíci		
		β (95% IS)	R ²	p*
NYHA	Vyšší o 1	-7,7 (-10,9; -4,4)	10,3 %	< 0,001
EF LK	Vyšší o 10	9,1 (7,9; 10,4)	53,5 %	< 0,001
Dd	Vyšší o 10	-8,5 (-10,3; -6,8)	33,0 %	< 0,001
Ds	Vyšší o 10	-8,8 (-10,2; -7,4)	44,9 %	< 0,001
PK	Vyšší o 10	0,1 (-3,5; 3,6)	0,0 %	0,964
s' sep	Vyšší o 1	3,7 (2,8; 4,7)	23,9 %	< 0,001
e' sep	Vyšší o 1	1,6 (0,8; 2,4)	7,6 %	< 0,001
s' lat	Vyšší o 1	2,3 (1,6; 3,1)	17,3 %	< 0,001
e' lat	Vyšší o 1	1,0 (0,4; 1,7)	5,4 %	0,002
E	Vyšší o 10	-1,6 (-2,4; -0,8)	8,2 %	< 0,001
s' prům.	Vyšší o 1	3,8 (2,8; 4,7)	26,0 %	< 0,001
e' prům.	Vyšší o 1	1,6 (0,8; 2,4)	8,0 %	< 0,001
TAPSE	Vyšší o 5	2,9 (0,8; 5,1)	4,0 %	0,007
s' tri	Vyšší o 1	0,8 (0,2; 1,4)	4,2 %	0,006
e' tri	Vyšší o 1	0,6 (0,1; 1,1)	2,6 %	0,029
EDV	Vyšší o 50	-5,6 (-6,8; -4,4)	31,4 %	< 0,001
ESV	Vyšší o 50	-7,2 (-8,4; -6,0)	42,5 %	< 0,001
E/e'	Vyšší o 5	-4,0 (-5,4; -2,5)	13,6 %	< 0,001
LS	Vyšší o 10	-8,4 (-11,1; -5,7)	16,9 %	< 0,001
DF	Vyšší o 1	-5,0 (-7,0; -3,1)	12,4 %	< 0,001

Pozn.: Vzhledem k tomu, že tentokrát nepredikujeme binární hodnotu (výskyt/nevýskyt endpointu), ale hodnotu/změnu hodnoty EF ve 12. měsíci, což je spojitá proměnná, používáme namísto logistické regrese (OR) lineární regresi (β koeficienty). Tzn. že zatímco u OR se koeficienty interpretují jako „kolikrát se zvýší šance na výskyt endpointu“, u beta-koeficientů je to „o kolik se zvýší“.

EF LK ejekční frakce levé komory [%], **Dd** diastolický rozměr levé komory [mm], **Ds** systolický rozměr levé komory [mm], **PK** rozměr pravé komory [mm], **s' sep** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **s' lat** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na laterálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **e' sep** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **e' lat** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **s' prům** průměr vrcholných systolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **e' prům** průměr vrcholných časně diastolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **s' tri** vrcholná systolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **e' tri** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **E** vrcholná rychlost časně diastolického toku přes mitrální ústí [cm/s], **TAPSE** amplituda systolického pohybu laterálního okraje anulu trikuspidální chlopně [mm], **EDV** objem levé komory na konci diastoly [ml], **ESV** objem levé komory na konci systoly [ml], **LS**

rozměr levé síně [mm], **DF** diastolická funkce hodnocená následně: 0 normální diastolická funkce, 1 – porucha relaxace, 2 – pseudonormalizace, 3 – restriktivní plnění LK

Prediktory zlepšení EF LK založené na změně hodnot parametrů mezi vstupní a 3měsíční kontrolou ukazuje tabulka 15.

Zvětšení objemů a rozměrů LK znamená snížení výsledné EF LK - pro endystolický rozměr LK větší o 10 mm o 9,2 %, zhoršení třídy NYHA klasifikace o 1 stupeň je spojeno se snížením EF LK o 6,1 % ($p < 0,001$). Významně finální hodnotu EF LK ovlivňuje také tříměsíční změna velikosti levé síně nebo systolické funkce PK, naopak změna diastolické funkce LK neměla významný vliv.

Tabulka 15. Predikce hodnoty EF po 12 měsících od vstupního vyšetření na základě změny hodnot parametrů v prvních třech měsících

Faktor	Změna	Hodnota EF ve 12. měsíci		
		β (95% IS)	R ²	p*
Δ NYHA	Vyšší o 1	-6,1 (-8,7; -3,5)	10,2 %	< 0,001
Δ EF LK	Vyšší o 10	7,3 (5,7; 8,9)	31,3 %	< 0,001
Δ Dd	Vyšší o 10	-7,2 (-10,8; -3,7)	8,1 %	< 0,001
Δ Ds	Vyšší o 10	-9,2 (-11,9; -6,6)	20,5 %	< 0,001
Δ PK	Vyšší o 10	0,4 (-3,8; 4,5)	0,0 %	0,863
Δ s' sep	Vyšší o 1	1,9 (1,0; 2,9)	7,7 %	< 0,001
Δ e' sep	Vyšší o 1	0,8 (-0,1; 1,6)	1,7 %	0,077
Δ s' lat	Vyšší o 1	2,0 (1,1; 2,9)	9,8 %	< 0,001
Δ e' lat	Vyšší o 1	0,4 (-0,3; 1,1)	0,8 %	0,231
Δ E	Vyšší o 10	-0,3 (-1,0; 0,5)	0,2 %	0,522
Δ s' prům.	Vyšší o 1	2,6 (1,5; 3,7)	11,4 %	< 0,001
Δ e' prům.	Vyšší o 1	0,8 (-0,1; 1,7)	1,6 %	0,089
Δ TAPSE	Vyšší o 5	3,0 (1,1; 4,9)	5,1 %	0,002
Δ s' tri	Vyšší o 1	0,9 (0,3; 1,4)	5,0 %	0,003
Δ e' tri	Vyšší o 1	0,3 (-0,2; 0,8)	0,8 %	0,239
Δ EDV	Vyšší o 50	-3,1 (-5,3; -0,8)	3,7 %	0,009
Δ ESV	Vyšší o 50	-5,0 (-7,2; -2,8)	9,9 %	< 0,001
Δ E/e'	Vyšší o 5	-0,5 (-2,0; 1,0)	0,3 %	0,485
Δ LS	Vyšší o 10	-7,3 (-10,9; -3,7)	8,0 %	< 0,001
Δ DF	Vyšší o 1	-0,6 (-2,3; 1,1)	0,3 %	0,486

Pozn.: Vzhledem k tomu, že tentokrát nepredikujeme binární hodnotu (výskyt/nevýskyt endpointu), ale hodnotu/změnu hodnoty EF ve 12. měsíci, což je spojitá proměnná, používáme namísto logistické regrese (OR) lineární regresi (β koeficienty). Tzn. že zatímco u OR se koeficienty interpretují jako „kolikrát se zvýší šance na výskyt endpointu“, u beta-koeficientů je to „o kolik se zvýší“.

EF LK ejekční frakce levé komory [%], **Dd** diastolický rozměr levé komory [mm], **Ds** systolický rozměr levé komory [mm], **PK** rozměr pravé komory [mm], **s'sep** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **s'lat** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na laterálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **e'sep** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **e'lat** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na laterálním okraji [cm/s], **s'prům** průměr vrcholných systolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **e'prům** průměr vrcholných časně diastolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **s'tri** vrcholná systolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **e'tri** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **E** vrcholná rychlost časně diastolického toku přes mitrální ústí [cm/s], **TAPSE** amplituda systolického pohybu laterálního okraje anulu trikuspidální chlopně [mm], **EDV** objem levé komory na konci diastoly [ml], **ESV** objem levé komory na konci systoly [ml], **LS** rozměr levé síně [mm], **DF** diastolická funkce hodnocená následně: 0 normální diastolická funkce, 1 – porucha relaxace, 2 – pseudonormalizace, 3 – restriktivní plnění LK

6.3.2 Prediktory výskytu kombinovaného mortalitního a kombinovaného mortalitně-morbiditního endpointu

Výskyt kombinovaného mortalitního endpointu (i s rozdělením na jeho jednotlivé položky ve skupinách se zánětem a bez zánětu, a ve skupinách s virovou přítomností (PCR+) v myokardu a bez ní (PCR-), je zachycen v tabulce 16.

Tabulka 16. Mortalitní kombinovaný endpoint.

	Celkem	Se zánětem	Bez zánětu	PCR+	PCR-
Bez endpointu	170 (80,2 %)	68 (79,1 %)	102 (81,0 %)	111 (83,5 %)	59 (74,7 %)
Adekvátní výboj ICD	19 (9,0 %)	5 (5,8 %)	14 (11,1 %)	8 (6,0 %)	11 (13,9 %)
Úmrtí	12 (5,7 %)	8 (9,3 %)	4 (3,2 %)	9 (6,8 %)	3 (3,8 %)
Transplantace	5 (2,4 %)	2 (2,3 %)	3 (2,4 %)	3 (2,3 %)	2 (2,5 %)
Implantace mechanické podpory	4 (1,9 %)	2 (2,3 %)	2 (1,6 %)	1 (0,8 %)	3 (3,8 %)
Resuscitace pro oběhovou zástavu	2 (0,9 %)	1 (1,2 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	1 (1,3 %)
Celkem	212 (100,0 %)	86 (100,0 %)	126 (100,0 %)	133 (100,0 %)	79 (100,0 %)

Výskyt kombinovaného mortalitně-morbiditního odpointu ve skupinách se zánětem a bez zánětu, a ve skupinách s virovou přítomností (PCR+) v myokardu a bez ní (PCR-), je zachycen v tabulce 17.

Tabulka 17. Mortalitně-morbiditní kombinovaný endpoint.

	Celkem	Se zánětem	Bez zánětu	PCR+	PCR-
Bez endpointu	139 (65,6 %)	55 (64,0 %)	84 (66,7 %)	91 (68,4 %)	48 (60,8 %)
Neplánovaná hospitalizace pro SS	17 (8,0 %)	8 (9,3 %)	9 (7,1 %)	8 (6,0 %)	9 (11,4 %)
Adekvátní výboj ICD	15 (7,1 %)	4 (4,7 %)	11 (8,7 %)	7 (5,3 %)	8 (10,1 %)
Neplánovaná hosp. z KV příčiny	13 (6,1 %)	6 (7,0 %)	7 (5,6 %)	9 (6,8 %)	4 (5,1 %)
Neplánovaná hosp. z infekční příčiny	11 (5,2 %)	6 (7,0 %)	5 (4,0 %)	8 (6,0 %)	3 (3,8 %)
Úmrtí	6 (2,8 %)	3 (3,5 %)	3 (2,4 %)	4 (3,0 %)	2 (2,5 %)
Neplánovaná ambulantní kontrola pro KV příčinu	4 (1,9 %)	2 (2,3 %)	2 (1,6 %)	2 (1,5 %)	2 (2,5 %)
Kardioverze pro SVT	3 (1,4 %)	1 (1,2 %)	2 (1,6 %)	2 (1,5 %)	1 (1,3 %)
Implantace mechanické podpory	2 (0,9 %)	1 (1,2 %)	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)	2 (2,5 %)
Resuscitace pro oběhovou zástavu	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)
Transplantace	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)
Celkem	212 (100,0 %)	86 (100,0 %)	126 (100,0 %)	133 (100,0 %)	79 (100,0 %)

SS srdeční selhání, ICD implantabilní kardioverter/defibrilátor, KV kardiovaskulární, SVT supraventrikulární tachykardie

Když jsme analyzovali význam výsledků získaných při vstupní kontrole, tedy v okamžiku diagnózy, ukázalo se, že vyšší hodnota PCWP získaná při pravostranné katetrizaci byla spojena s vyšším rizikem výskytu obou endpointů (HR 1,233; $p=0,022$ pro kombinovaný mortalitní endpoint a HR 1,155; $p=0,032$ pro kombinovaný mortalitně-morbiditní endpoint).

Stejně tak bylo pozorováno vyšší riziko výskytu mortalitního endpointu u nemocných s větším diastolickým i systolickým rozměrem LK (HR 1,599; $p=0,019$; resp. HR 1,616; $p=0,015$) a také s větším rozměrem pravé komory (HR 1,796; $p = 0,037$). Totéž platilo i pro objemy levé komory. Mortalitně-morbiditní endpoint se vyskytoval méně často u jedinců se vstupně vyšší hodnotou CI (HR 0,570; $p=0,024$) a naopak častěji u jedinců s vyšším stupně diastolické dysfunkce (HR 1,277; $p=0,046$).

Všechny výsledky jsou v tabulce 18.

Tabulka 18. Predikce kombinovaných mortalitních a mortalitně-morbiditních konečných stavů na základě hodnot parametrů na počátku sledování.

Rizikový faktor	Změna	Mortalitní endpoint		Mortalitně-morbiditní endpoint	
		Hazard ratio (95% IS)	p	Hazard ratio (95% IS)	p
Pohlaví	Žena (ref. muž)	0,607 (0,254; 1,447)	0,260	1,034 (0,593; 1,804)	0,906
Věk	Vyšší o 10	0,908 (0,690; 1,196)	0,492	0,954 (0,765; 1,190)	0,675
délka symptomů	Vyšší o 1	1,089 (0,985; 1,203)	0,096	1,071 (0,988; 1,162)	0,095
Zánět	Ano (ref. ne)	0,905 (0,479; 1,710)	0,758	1,057 (0,660; 1,691)	0,818
Viry	Ano (ref. ne)	0,633 (0,340; 1,178)	0,149	0,847 (0,530; 1,354)	0,488
CRP	Vyšší o 10	0,981 (0,880; 1,093)	0,725	0,960 (0,870; 1,059)	0,417
NTproBNP	Vyšší o 200	1,010 (0,990; 1,030)	0,341	1,007 (0,992; 1,023)	0,343
NYHA	3+4 (ref. 1+2)	0,956 (0,485; 1,883)	0,896	1,256 (0,768; 2,056)	0,364
MPAP	Vyšší o 5	1,128 (0,969; 1,314)	0,121	1,084 (0,969; 1,213)	0,158
PCWP	Vyšší o 5	1,233 (1,031; 1,473)	0,022	1,155 (1,013; 1,318)	0,032
CI	Vyšší o 1	0,787 (0,424; 1,463)	0,450	0,572 (0,351; 0,930)	0,024
EF LK	Vyšší o 10	0,839 (0,549; 1,283)	0,418	0,793 (0,572; 1,100)	0,165
Dd	Vyšší o 10	1,599 (1,081; 2,364)	0,019	1,228 (0,923; 1,633)	0,159
Ds	Vyšší o 10	1,616 (1,096; 2,383)	0,015	1,322 (0,994; 1,759)	0,055
PK	Vyšší o 10	1,796 (1,035; 3,117)	0,037	1,034 (0,685; 1,561)	0,874
s' sep	Vyšší o 1	0,929 (0,756; 1,141)	0,483	0,869 (0,743; 1,017)	0,081
e' sep	Vyšší o 1	1,013 (0,861; 1,191)	0,878	0,983 (0,869; 1,113)	0,789
s' lat	Vyšší o 1	0,969 (0,830; 1,130)	0,685	0,959 (0,854; 1,077)	0,483
e' lat	Vyšší o 1	1,083 (0,976; 1,201)	0,134	1,073 (0,990; 1,164)	0,087
E	Vyšší o 10	1,040 (0,920; 1,176)	0,529	1,036 (0,950; 1,129)	0,425
s' prům.	Vyšší o 1	0,948 (0,779; 1,153)	0,592	0,912 (0,786; 1,058)	0,225
e' prům.	Vyšší o 1	1,098 (0,946; 1,275)	0,220	1,070 (0,954; 1,200)	0,248
TAPSE	Vyšší o 5	1,059 (0,719; 1,559)	0,772	0,878 (0,662; 1,164)	0,366
s' tri	Vyšší o 1	0,994 (0,875; 1,129)	0,929	0,963 (0,876; 1,059)	0,442
e' tri	Vyšší o 1	1,011 (0,910; 1,123)	0,843	0,992 (0,915; 1,075)	0,837
EDV	Vyšší o 50	1,355 (1,065; 1,725)	0,014	1,153 (0,961; 1,382)	0,126
ESV	Vyšší o 50	1,426 (1,081; 1,879)	0,012	1,220 (0,992; 1,501)	0,060
E/e'	Vyšší o 5	0,933 (0,723; 1,204)	0,593	1,022 (0,860; 1,215)	0,803
LS	Vyšší o 10	1,607 (0,951; 2,715)	0,076	1,141 (0,781; 1,665)	0,496
DF	Vyšší o 1	1,326 (0,954; 1,843)	0,093	1,277 (1,004; 1,624)	0,047

EF LK ejekční frakce levé komory [%], **Dd** diastolický rozměr levé komory [mm], **Ds** systolický rozměr levé komory [mm], **PK** rozměr pravé komory [mm], **s' sep** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **s' lat** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na laterálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **e' sep** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **e' lat** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **s' prům**

průměr vrcholných systolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **e'prům** průměr vrcholných časně diastolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **s'tri** vrcholná systolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **e'tri** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **E** vrcholná rychlost časně diastolického toku přes mitrální ústí [cm/s], **TAPSE** amplituda systolického pohybu laterálního okraje anulu trikuspidální chlopně [mm], **EDV** objem levé komory na konci diastoly [ml], **ESV** objem levé komory na konci systoly [ml], **LS** rozměr levé síně [mm], **DF** diastolická funkce hodnocená následně: 0 normální diastolická funkce, 1 – porucha relaxace, 2 – pseudonormalizace, 3 – restriktivní plnění LK, **PCWP** tlak v zaklínění, **MPAP** střední tlak v plicnici, **CI** srdeční index.

Absolutní hodnota řady parametrů po 3 měsících sledování se ukázala být významným prediktorem obou endpointů, např. vyšší hodnota EF LK byla spojena s jejich nižším výskytem (HR 0,429; $p < 0,001$ pro kombinovaný mortalitní endpoint; resp. HR 0,550; $p < 0,001$ pro kombinovaný mortalitně-morbiditní endpoint). Naopak horší diastolická funkce, větší rozměry i objem LK, a větší velikost levé síně byly spojeny se zvýšeným rizikem výskytu obou endpointů. Všechny výsledky jsou uvedeny v tabulce 19.

Tabulka 19. Predikce kombinovaných mortalitních a mortalitně-morbiditních konečných stavů na základě hodnot parametrů po 3 měsících.

Rizikový faktor	Změna	Mortalitní endpoint		Mortalitně-morbiditní endpoint	
		Hazard ratio (95% IS)	p	Hazard ratio (95% IS)	p
Pohlaví	Žena (ref. muž)	0,414 (0,147; 1,171)	0,097	1,079 (0,593; 1,961)	0,804
Věk	Vyšší o 10	1,000 (0,971; 1,030)	0,989	1,003 (0,979; 1,028)	0,817
NYHA	3+4 (ref. 1+2)	1,944 (0,806; 4,687)	0,139	2,119 (1,042; 4,310)	0,038
EF LK	Vyšší o 10	0,429 (0,280; 0,660)	< 0,001	0,550 (0,408; 0,740)	< 0,001
Dd	Vyšší o 10	1,813 (1,243; 2,645)	0,002	1,524 (1,131; 2,053)	0,006
Ds	Vyšší o 10	1,756 (1,240; 2,486)	0,002	1,530 (1,173; 1,995)	0,002
PK	Vyšší o 10	1,879 (1,008; 3,503)	0,047	1,027 (0,622; 1,697)	0,917
s' sep	Vyšší o 1	0,725 (0,558; 0,943)	0,016	0,711 (0,586; 0,861)	< 0,001
e' sep	Vyšší o 1	0,912 (0,744; 1,118)	0,375	0,874 (0,745; 1,026)	0,101
s' lat	Vyšší o 1	0,910 (0,766; 1,080)	0,279	0,890 (0,778; 1,017)	0,086
e' lat	Vyšší o 1	0,986 (0,871; 1,116)	0,821	0,991 (0,899; 1,091)	0,851
E	Vyšší o 10	1,200 (1,041; 1,384)	0,012	1,141 (1,025; 1,271)	0,016
s' prům.	Vyšší o 1	0,801 (0,629; 1,020)	0,072	0,775 (0,647; 0,929)	0,006
e' prům.	Vyšší o 1	0,959 (0,806; 1,140)	0,633	0,947 (0,828; 1,082)	0,419
TAPSE	Vyšší o 5	0,847 (0,540; 1,329)	0,470	0,748 (0,532; 1,053)	0,096
s' tri	Vyšší o 1	0,964 (0,853; 1,090)	0,556	0,924 (0,838; 1,018)	0,110
e' tri	Vyšší o 1	0,964 (0,869; 1,071)	0,498	0,913 (0,836; 0,997)	0,043
EDV	Vyšší o 50	1,461 (1,156; 1,846)	0,001	1,299 (1,076; 1,569)	0,006
ESV	Vyšší o 50	1,537 (1,185; 1,994)	0,001	1,352 (1,103; 1,658)	0,004
E/e'	Vyšší o 5	1,297 (1,016; 1,656)	0,037	1,267 (1,050; 1,529)	0,014
LS	Vyšší o 10	2,817 (1,607; 4,937)	< 0,001	1,807 (1,170; 2,792)	0,008
DF	Vyšší o 1	1,751 (1,218; 2,517)	0,002	1,659 (1,243; 2,213)	< 0,001

EF LK ejekční frakce levé komory [%], **Dd** diastolický rozměr levé komory [mm], **Ds** systolický rozměr levé komory [mm], **PK** rozměr pravé komory [mm], **s' sep** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **s' lat** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na laterálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **e' sep** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **e' lat** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **s' prům** průměr vrcholných systolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **e' prům** průměr vrcholných časně diastolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **s' tri** vrcholná systolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **e' tri** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **E** vrcholná rychlost časně diastolického toku přes mitrální ústí [cm/s], **TAPSE** amplituda systolického pohybu laterálního okraje anulu trikuspidální chlopně [mm], **EDV** objem levé komory na konci diastoly [ml], **ESV** objem levé komory na konci systoly [ml], **LS**

rozměr levé síně [mm], **DF** diastolická funkce hodnocená následně: 0 normální diastolická funkce, 1 – porucha relaxace, 2 – pseudonormalizace, 3 – restriktivní plnění LK

Změna hodnot řady parametrů mezi vstupní kontrolou a kontrolou ve 3. měsíci se rovněž ukázala být významným prediktorem výskytu obou endpointů, mezi jinými to platí o zlepšení EF LK (HR 0,506; $p=0,001$ pro kombinovaný mortalitní endpoint, resp. HR 0,579; $p < 0,001$ pro kombinovaný mortalitně-morbiditní endpoint). Naopak nárůst třídy NYHA klasifikace o 1 byl spojen s vyšším rizikem výskytu obou endpointů (HR 1,813; $p=0,017$; resp. HR 1,757; $p=0,007$). Všechny výsledky jsou uvedeny v tabulce 20.

Tabulka 20. Predikce kombinovaných mortalitních a mortalitně-morbiditních konečných stavů na základě změny hodnot parametrů v prvních třech měsících.

Rizikový faktor	Změna	Mortalitní endpoint		Mortalitně-morbiditní endpoint	
		Hazard ratio (95% IS)	p	Hazard ratio (95% IS)	p
Δ NYHA	Vyšší o 1	1,813 (1,111; 2,961)	0,017	1,757 (1,169; 2,640)	0,007
Δ EF LK	Vyšší o 10	0,506 (0,337; 0,760)	0,001	0,579 (0,426; 0,786)	< 0,001
Δ Dd	Vyšší o 10	1,209 (0,617; 2,370)	0,581	1,923 (1,100; 3,361)	0,022
Δ Ds	Vyšší o 10	1,416 (0,813; 2,465)	0,219	1,780 (1,145; 2,768)	0,010
Δ PK	Vyšší o 10	0,941 (0,452; 1,961)	0,871	1,321 (0,730; 2,391)	0,357
Δ s' sep	Vyšší o 1	0,823 (0,667; 1,015)	0,068	0,850 (0,728; 0,993)	0,040
Δ e' sep	Vyšší o 1	0,900 (0,776; 1,045)	0,167	0,897 (0,799; 1,007)	0,066
Δ s' lat	Vyšší o 1	0,857 (0,704; 1,043)	0,123	0,872 (0,753; 1,009)	0,066
Δ e' lat	Vyšší o 1	0,868 (0,758; 0,994)	0,041	0,910 (0,821; 1,008)	0,072
Δ E	Vyšší o 10	1,114 (0,953; 1,302)	0,175	1,048 (0,935; 1,175)	0,422
Δ s' prům.	Vyšší o 1	0,787 (0,618; 1,003)	0,053	0,811 (0,677; 0,972)	0,023
Δ e' prům.	Vyšší o 1	0,824 (0,690; 0,984)	0,033	0,859 (0,750; 0,983)	0,028
Δ TAPSE	Vyšší o 10	0,793 (0,533; 1,180)	0,253	0,828 (0,618; 1,109)	0,206
Δ s' tri	Vyšší o 1	0,955 (0,852; 1,071)	0,433	0,934 (0,854; 1,022)	0,139
Δ e' tri	Vyšší o 1	0,962 (0,876; 1,056)	0,412	0,953 (0,884; 1,026)	0,200
Δ EDV	Vyšší o 50	1,027 (0,667; 1,581)	0,904	1,384 (0,972; 1,972)	0,072
Δ ESV	Vyšší o 50	1,210 (0,793; 1,845)	0,377	1,403 (1,003; 1,963)	0,048
Δ E/e'	Vyšší o 5	1,434 (1,052; 1,955)	0,023	1,201 (0,951; 1,516)	0,125
Δ LS	Vyšší o 10	2,153 (1,103; 4,204)	0,025	1,926 (1,145; 3,240)	0,014
Δ DF	Vyšší o 1	1,199 (0,855; 1,680)	0,292	1,178 (0,905; 1,532)	0,223

EF LK ejekční frakce levé komory [%], **Dd** diastolický rozměr levé komory [mm], **Ds** systolický rozměr levé komory [mm], **PK** rozměr pravé komory [mm], **s'sep** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **s'lat** vrcholná systolická rychlost pohybu mitrálního anulu na laterálním okraji při pulsně-dopplerovském hodnocení [cm/s], **e'sep** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **e'lat** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu mitrálního anulu na septálním okraji [cm/s], **s'prům** průměr vrcholných systolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **e'prům** průměr vrcholných časně diastolických rychlostí pohybu mitrálního anulu na obou okrajích [cm/s], **s'tri** vrcholná systolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **e'tri** vrcholná časně diastolická rychlost pohybu trikuspidálního anulu [cm/s], **E** vrcholná rychlost časně diastolického toku přes mitrální ústí [cm/s], **TAPSE** amplituda systolického pohybu laterálního okraje anulu trikuspidální chlopně [mm], **EDV** objem levé komory na konci diastoly [ml], **ESV** objem levé komory na konci systoly [ml], **LS** rozměr levé síně [mm], **DF** diastolická funkce hodnocená následně: 0 normální diastolická funkce, 1 – porucha relaxace, 2 – pseudonormalizace, 3 – restriktivní plnění LK

6.4 Zhodnocení prognostického významu bioptického nálezu

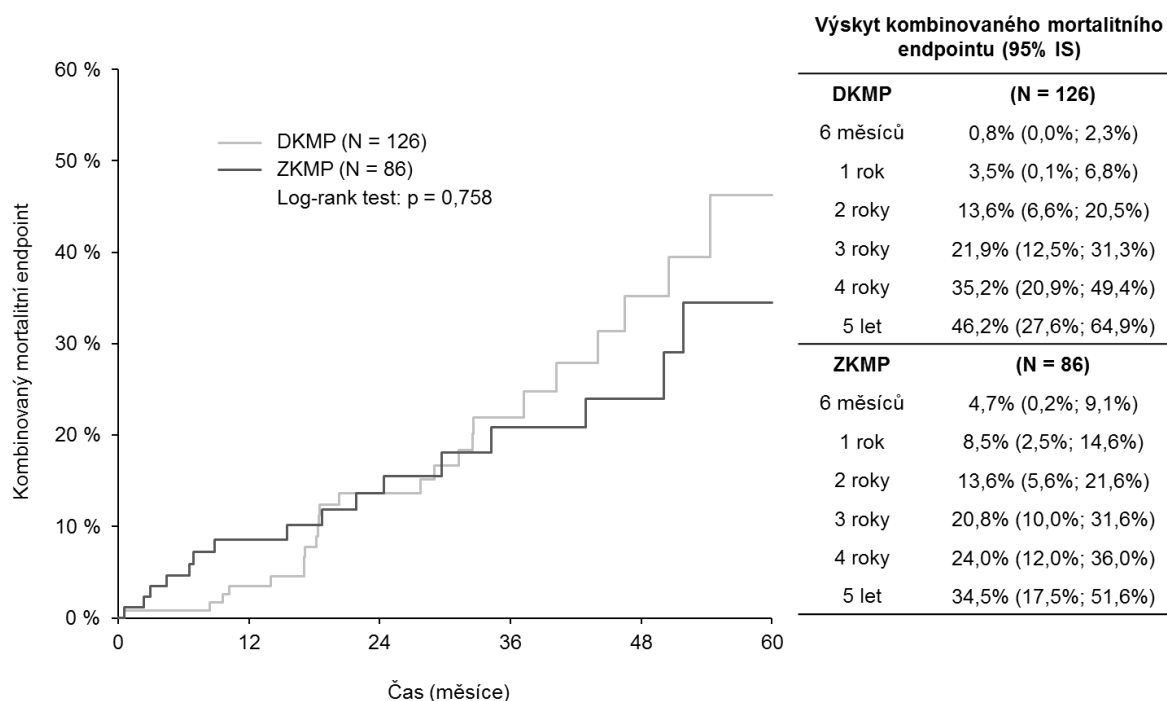
Přítomnost či nepřítomnost zánětu neměla statisticky významný vliv na výskyt žádného z obou endpointů.

Zajímavostí bylo, že přestože nemocní s přítomností zánětu měli výraznější zlepšení EF LK, v krátkodobém follow-up byl v této skupině pozorován častější výskyt kombinovaného mortalitního endpointu. Nicméně po zhruba 24 měsících došlo ke křížení křivek, takže následně již měli o něco lepší prognózu nemocní s přítomností myokarditidy, nicméně tento rozdíl nedosáhl statistické významnosti.

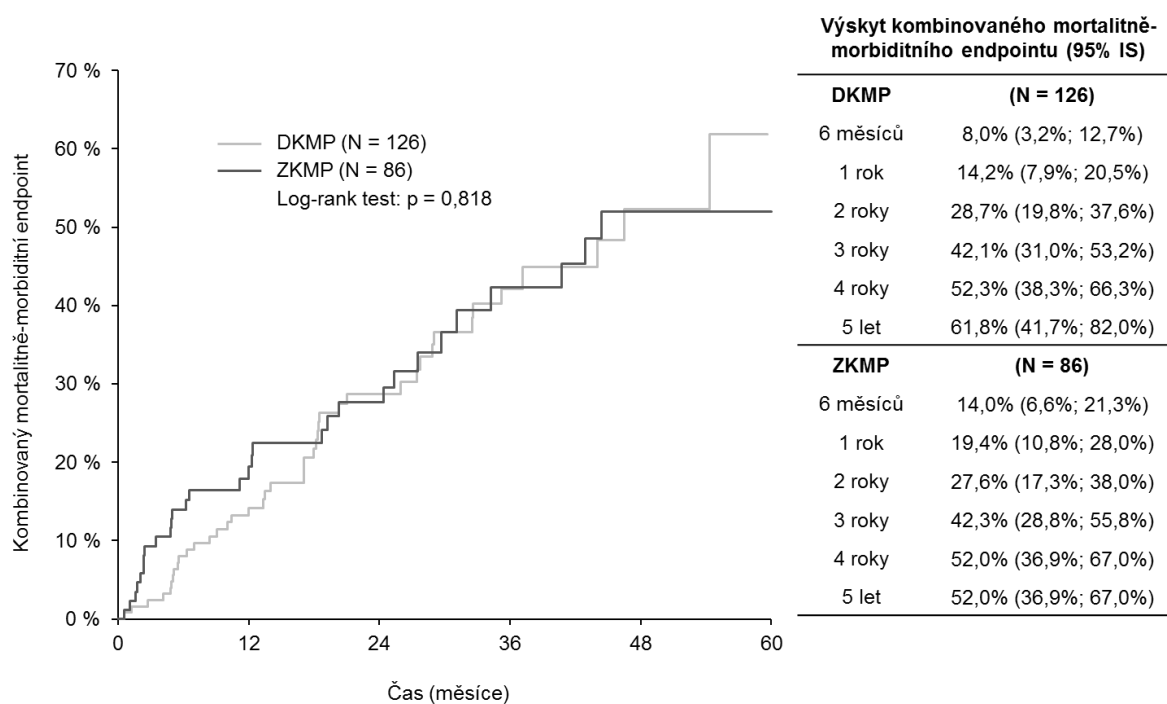
Graf 3 ukazuje výsledky pro kombinovaný mortalitní endpoint rozdělený podle přítomnosti či nepřítomnosti zánětu, graf 4 totéž pro kombinovaný mortalitně-morbiditní endpoint.

Graf 3. Výskyt kombinovaného mortalitního endpointu podle přítomnosti zánětu

(výpočet metodou podle Kaplan-Meiera)



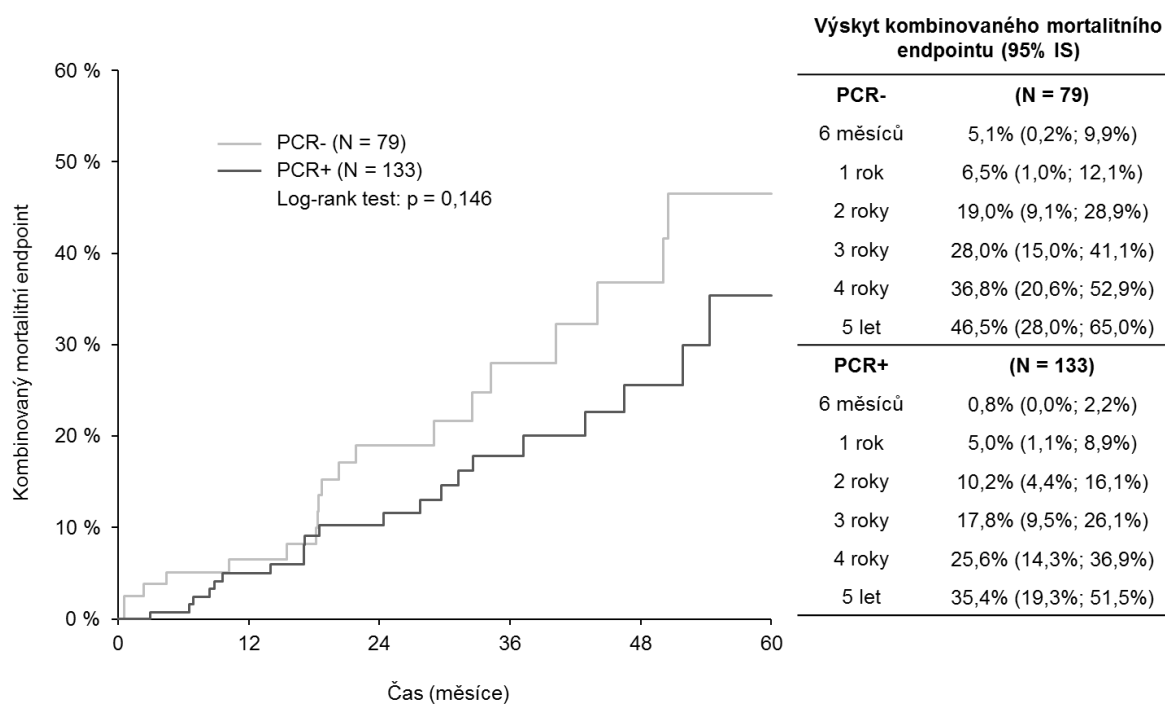
Graf 4. Výskyt kombinovaného mortalitně-morbiditního endpointu podle přítomnosti zánětu (výpočet metodou podle Kaplan-Meiera)



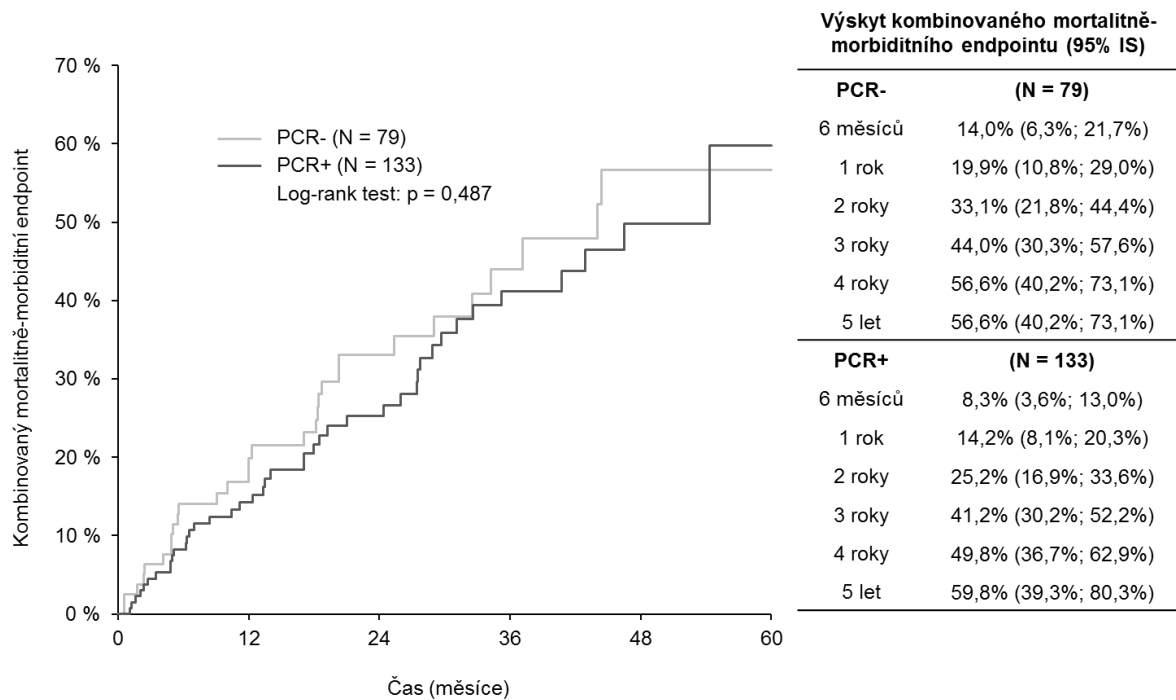
Při rozdělení nemocných podle podle virové přítomnosti v myokardu či bez ní se opět v žádném z endpointů obě skupiny významně nelišily, byť v případě mortalitního endpointu byl patrný trend k lepší prognóze nemocných s virovou přítomností ($p=0,146$).

Graf 5 ukazuje výsledky pro kombinovaný mortalitní endpoint ve skupinách s přítomností a s nepřítomností virů v myokardu, graf 6 totéž pro kombinovaný mortalitně-morbiditní endpoint.

Graf 5. Výskyt kombinovaného mortalitního endpointu podle virové přítomnosti



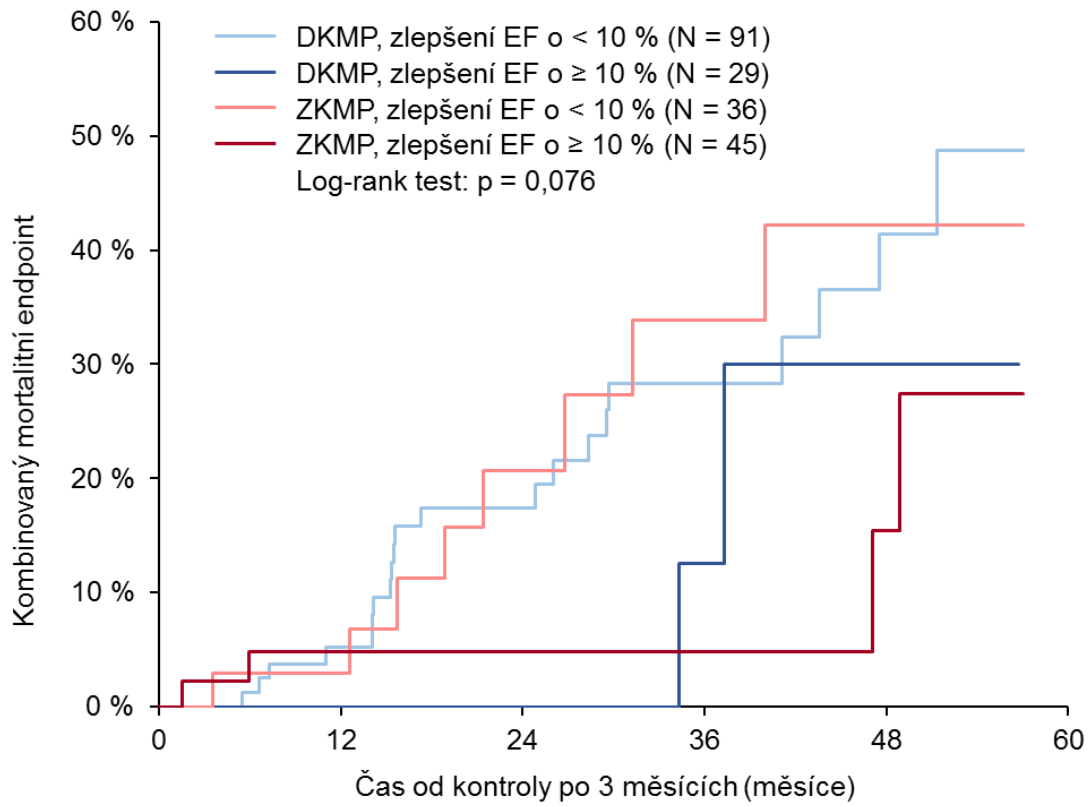
Graf 6. Výskyt kombinovaného mortalitně-morbiditního endpointu podle virové přítomnosti



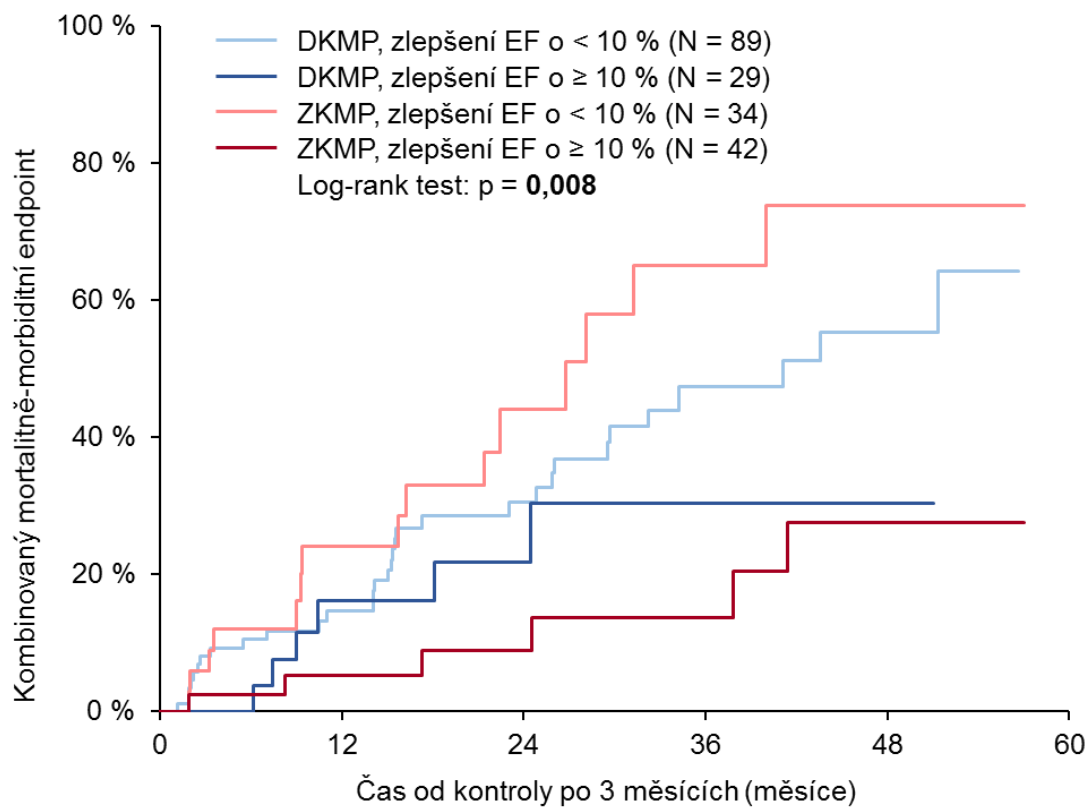
Protože jsme dříve prokázali, že nemocní s přítomností myokarditidy mají větší šanci na zlepšení systolické funkce levé komory, pokusili jsme se skupiny se zánětem a bez něj rozdělit ještě podle přítomnosti a nepřítomnosti zlepšení EF LK.

Při této analýze se ukázalo, že nemocní s přítomností zánětu a zlepšením EF LK alespoň o 10 % v prvních třech měsících mají nejlepší prognózu, naopak nemocní s přítomností zánětu a nepřítomným zlepšením EFLK mají prognózu nejhorší – v kombinovaném mortalitním endpointu těsně za hranicí statistické významnosti, v případě kombinovaného morbiditně-mortalitního endpointu již statisticky významně (celková významnost $p=0,008$). To je zachyceno na grafech 7 a 8.

Graf 7. Výskyt kombinovaného mortalitního endpointu podle přítomnosti zánětu a změny EF v prvních třech měsících sledování



Graf 8. Výskyt kombinovaného mortalitně-morbiditního endpointu podle přítomnosti zánětu a změny EF v prvních třech měsících sledování



Párové porovnání (p-hodnoty)	DKMP, bez zlepšení EF	DKMP, bez zlepšení EF	ZKMP, bez zlepšení EF	ZKMP, bez zlepšení EF
DKMP, bez zlepšení EF	-	0,318	0,208	0,009
DKMP, se zlepšením EF	0,318	-	0,068	0,271
ZKMP, bez zlepšení EF	0,208	0,068	-	0,001
ZKMP, se zlepšením EF	0,009	0,271	0,001	-

7. Diskuze

Problematika myokarditid a ZKMP se v posledních dekádách znovu dostala do centra pozornosti odborníků zaměřených na problematiku kardiomyopatií. Po určité odmlce následující po neúspěchu studie Myocarditis Treatment Trial (což ve skutečnosti znamenalo statisticky nevýznamné zlepšení skupiny léčené imunosupresí), a po zpochybnění přínosu bioptické diagnostiky založené na samostatném histologickém hodnocení vzorků, došlo od přelomu tisíciletí k obnovení zájmu o využití EMB v této oblasti kardiologie. Vedly k tomu především nové diagnostické metody, které výrazně zvýšily senzitivitu pro stanovení diagnózy myokarditidy, a také skutečnost, že se objevily nové možnosti specifické cílené léčby (protivirová léčba, imunosupresivní léčba) vycházející z bioptických nálezů. Současně jde o problematiku, kde nám stále schází řada informací k plnému pochopení patofyziologie onemocnění, a také o oblast, kde postrádáme dostatek dat z randomizovaných studií nezbytných pro to, abychom i v této oblasti kardiologie měli k dispozici „evidence-based“ terapeutické postupy. Protože se nepodařilo realizovat mezinárodní multicentrickou studii, která by přinesla jednoznačné informace týkající se specifických terapeutických postupů, zůstávají nám jako zdroj poznatků pouze výsledky z několika malých monocentrických studií, popř. z metaanalýz, na jejichž podkladě byly koncipovány návrhy terapeutických postupů v léčbě ZKMP či obecněji myokarditid (6,7,9,10,19-24,27,38-41,87,89). Výsledky naší studie přinesly řadu poznatků, které v některých ohledech potvrdily již dříve pozorované skutečnosti, a v některých bodech se stávajícími názory polemizují.

Zde je shrnutí nejdůležitějších z nich:

1/ Prokázali jsme, že minimálně v krátkodobém sledování je přítomnost myokarditidy (skupina ZKMP) spojena se statisticky významným zlepšením řady echokardiografických parametrů i klinického nálezu, které jsou výraznější než zlepšení, které jsme pozorovali ve skupině nemocných bez prokázaného zánětu (ve skupině DKMP).

2/ V našem souboru nemocných ve 12-měsíčním sledování se výsledky ve skupinách s přítomností (skupina PCR+) či nepřítomností virů (skupina PCR-) v myokardu významně nelišily ve vývoji žádného ze sledovaných echokardiografických parametrů.

3/ Nalezli jsme řadu prediktorů pro zlepšení EF LK i nepříznivý klinický průběh definovaný výskytem kombinovaného mortalitního a kombinovaného mortalitně-morbiditního endpointu. Platí to jak pro nálezy získané v okamžiku stanovení diagnózy, tak pro absolutní hodnotu parametrů ve 3. měsíci, a také pro časnou změnu parametrů mezi vstupní a tříměsíční kontrolou.

4/ Bioptický nález ve smyslu přítomnosti nebo nepřítomnosti zánětu neměl statisticky významný vliv na výskyt žádného z obou endpointů. Stejně tak virová přítomnost v myokardu nehrála žádnou významnou roli v ovlivnění dalšího průběhu onemocnění.

7.1 Vývoj echokardiografických parametrů

Zlepšení echokardiografických parametrů u nemocných se ZKMP po konvenční léčbě srdečního selhání bylo již dříve publikováno námi i dalšími autory (33,34,38-41,47,48), a tuto skutečnost potvrdila také placebová větev studie Wojnicze a spol. (89), stejně tak studie Zimmermanna et al. prokázala zlepšení echokardiografických parametrů u nemocných s biopticky detekovaným zánětem myokardu léčených v drtivé většině pouze konvenční terapií srdečního selhání (137). Naše nedávno publikovaná data potvrdila, že ústup zánětlivé infiltrace v myokardu koreluje se zlepšením řady echokardiografických parametrů, se snížením hladin NTproBNP a zlepšením funkčního stavu nemocných (48). To potvrzuje podle našeho názoru racionální hypotézu, že zlepšení funkce LK komory by bylo logickým důsledkem odeznění myokarditidy (ať při spontánním průběhu onemocnění, nebo jako důsledek léčby), kde humorální, imunitní a zánětlivé faktory uplatňující se v akutní fázi zánětu, mají negativně inotropní účinek. Samozřejmě pokud dojde v akutní fázi k masivní destrukci myocytů, je šance na pozdější zlepšení funkce LK limitovaná rozsahem irreverzibilních změn v myokardu levé komory, resp. přítomností či nepřítomnosti funkční rezervy (22-29,34).

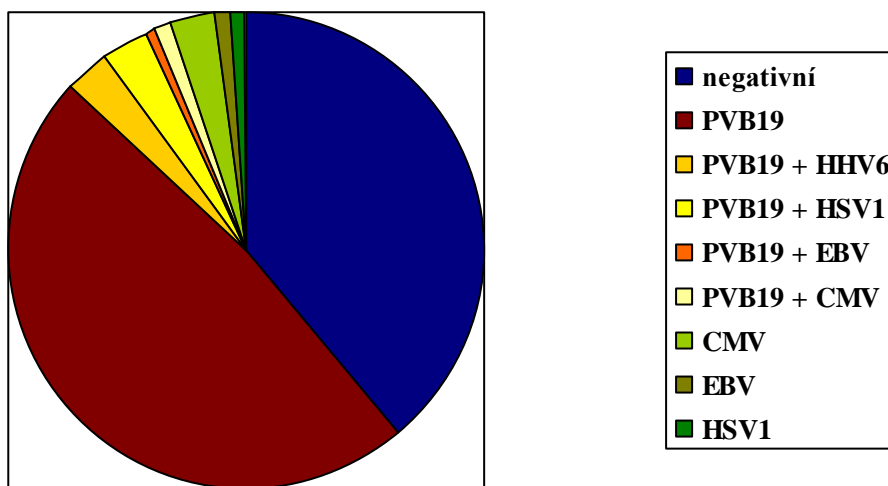
Opačné vyznění než výše citované práce měly jen výsledky placebové větve studie TIMIC, kde došlo u nemocných se ZKMP na konvenční léčbě ke zhoršení EF LK (87).

Ještě méně zmapovaná je problematika významu virové přítomnosti v myokardu. Naše výsledky jsou v souladu s jinými autory, kteří nepřičítají virové přítomnosti větší vliv na vývoj echokardiografických parametrů (41), naopak jiné studie spojovaly virovou přítomnost se zhoršením echokardiografických parametrů (11,40). Je ale možné, že negativní vliv virové přítomnosti by se v našem souboru mohl projevit až v pozdějším období. Na druhé straně follow-up v práci Kühla a spol. (11), která dokumentovala

negativní vliv virové přítomnosti na vývoj EF LK (a naopak pozitivní vliv „odstranění“ virů z myokardu), byl necelých 7 měsíců, čili by z tohoto hlediska naše 12-ti měsíční sledování mělo být schopné případný rozdíl detekovat.

Podíváme-li se na výskyt jednotlivých virů v našem souboru (graf 9), byl nejčastěji zachyceným virem PVB19, podobně jako je tomu v jiných studiích z posledních let. Přítomnost PVB19 byla hodnocena i kvantitativně, a všechny pozitivní nálezy byly pod hranicí pokládanou na nezbytnou pro indukci zánětu (500 kopií na ug nukleové kyseliny). Naopak enteroviry či adenoviry se v našem souboru nevyskytovaly vůbec. To by jistě mohlo vysvětlit některé rozdíly proti jiným studiím.

Graf 9. Virová přítomnost v myokardu a zastoupení jednotlivých virů



Podle některých názorů je virová přítomnost v myokardu nemocných s DKMP či ZKMP negativním prognostickým faktorem (o virovém spektru v těchto studiích není jasná evidence) (40,138), naopak jiní nepotvrdili nepříznivý vliv virové přítomnosti na prognózu či vývoj funkce LK (41). Také naše výsledky neprokázaly žádný vliv

přítomnosti virového genomu v myokardu ani na změnu klinického stavu, ani na změny sledovaných echokardiografických parametrů. Je třeba ale opětovně zdůraznit, že v našem souboru byl výrazně převažujícím agens PVB19, který byl navíc vždy přítomen v nízké virové náloži. Izolovaně nebo v kombinaci s dalším virem se objevil u 90% všech pozitivně testovaných jedinců (PCR+ jedinci) ve skupině ZKMP. Zajímavostí může být skutečnost, že i při vyšetření dárcovských srdcí užitých pro srdeční transplantace, tedy ve „zdravých srdcích“, byl jakýkoliv virus nalezen v 84% případů, a PVB19 tvořil 87% všech těchto PCR+ nálezů. Tomu odpovídá i skutečnost, že tento virus bývá velmi často přítomen (až v 85% případů!) v myokardu jedinců s normální funkcí LK, kteří podstupují kardiochirurgický výkon např. pro chlopenní vadu či ICHS (13). Některé práce uvádějí vyšší výskyt PVB19 u nemocných se zánětlivou kardiomyopatií než u pacientů s nezápětlivou kardiomyopatií (14), další naopak PVB19 označují jako „innocent by-stander“ nesouvisející se současným postižením myokardu (15,16,140,141). Naše výsledky nepotvrdily vyšší výskyt PVB19 či jiných virů u nemocných s přítomností myokarditidy (resp. ZKMP) proti skupině bez zánětu (tedy se skupinou DKMP). Podle některých názorů není nízká virová nálož PVB19 schopná indukovat myokarditidu (17,43). V této souvislosti je důležité připomenout, že v případě všech našich pozitivních nálezů PVB19 byla virová nálož hodnocena jako nízká a byla pod hranicí 500 GE/ ug nukleové kyseliny, která se pokládá za potřebnou pro indukci zánětu (17). Ovšem i hypotéza založená na kvantifikaci virové nálože jako ukazatele patogenity viru byla recentně zpochybněna výsledky studie německých autorů, kteří za zásadní pokládají replikační aktivitu viru, nikoliv jen jeho množství v myokardu. V této studii sledovali virovou replikaci pomocí stanovení mediátorové RNA (mRNA), a prokázali, že i při nízké virové náloži PVB19 může docházet k aktivní replikaci viru, což zvýšená hladina mRNA odráží (44).

V posledních letech byly publikovány práce ukazující, že u replikačně aktivních a latentních myokardiálních infekcí PVB19 dochází k odlišné expresi řady miRNA (92) a také k odlišné genové transkripci (93). Podle těchto studií se zdá, že právě odlišení replikačně aktivních a neaktivních PVB19 může být klíčem k určení patogenity tohoto často nalézaného viru. Kühn et al. na souboru 415 nemocných se záchytem PVB19 v myokardu prokázali, že replikačně aktivních je jen 15,9% z těchto případů, což je spojeno s výrazně alterovanou expresí genů v myokardu, např. pro INF- β 1 (výrazná upregulace), nebo pro FOXP3, ADIPOR2 nebo IL-10 (downregulace), a stejně tak je v těchto případech zvýšená hladina mRNA (93). Tyto nové metody by tak mohly v blízké budoucnosti sloužit pro stratifikaci rizika a diferenciaci terapeutických přístupů u případů ZKMP s přítomností PVB19 v myokardu. Další zajímavý výsledek přinesla studie Tschöpeho et al., kteří našli vysoký výskyt PVB19 u nemocných s izolovanou diastolickou dysfunkcí LK (u 95% nemocných), a naopak ve skupině s normální diastolickou funkcí se PVB19 vyskytoval jen u 24% nemocných. Podkladem této skutečnosti se zdá být výskyt endoteliální dysfunkce při infektu endoteliálních buněk PVB19, který byl spojen rovněž s vyšším výskytem bolestí na hrudi jako klinického projevu onemocnění (50).

Význam virové přítomnosti u nemocných se ZKMP není důležitý pouze *per se*, ale také ve vztahu k terapeutickým aspektům, zejména k možnosti nasadit postiženým jedincům imunosupresivní léčbu. Dnešní doporučení je takové, že při prokázaném zánětu a negativním výsledku PCR je imunosupresivní léčba přidána k běžné léčbě srdečního selhání pokládána za prospěšnou (7,23,24,27,38,121). Naopak se předpokládá, že podání imunosuprese nemocným s virovou přítomností v myokardu není spojeno se zlepšením stavu nemocných, resp. může vést i ke zhoršení stavu těchto jedinců (96,121). Ovšem tato data vychází z jednoho monocentrického sledování, kde byly

restrospektivně analyzovány rozdíly mezi respondery a non-respondery na imunosupresivní léčbu. V této analýze se ukázalo, že u 85% nonresponderů (v 17 případech z 20) byl v myokardu přítomen virový genom. Vedle toho, že šlo rovněž o velmi malý soubor, je důležitou skutečností, že PVB19 byl přítomen pouze u jediného z nich! Naopak často se vyskytovaly enteroviry, adenoviry a EBV, které se objevily u 15 z těchto 17 jedinců. To znamená, že virové spektrum v tomto souboru se výrazně lišilo od toho, které obvykle detekujeme v současnosti. Je tedy velmi sporné, zda lze tuto informaci zcela bezvýhradně vztáhnout i na aktuální situaci.

Dalším poněkud matoucím momentem, který nebývá příliš zdůrazňován, je skutečnost, že ve dvou z „klasických“ studií s imunosupresí u myokarditid nebyla virová přítomnost vůbec sledována – v Myocarditis Treatment Trial nebyl nalezen rozdíl mezi léčenými a neléčenými jedinci; naopak ve Wojniczově studii měla imunosuprese pozitivní vliv na vývoj echokardiografických parametrů, a to přesto, že nepochybně řada nemocných měla virus v myokardu přítomen. To znovu relativizuje stávající evidenci pro kontraindikaci podání imunosuprese nemocným se zánětlivou kardiomyopatií a virovou přítomností, minimálně pokud se týká PVB19.

7.2 Zhodnocení prognostického významu

Nalezli jsme řadu prediktorů pro nepříznivý klinický průběh definovaný výskytem kombinovaného mortalitního a kombinovaného mortalitně-morbiditního endpointu. Platí to jak pro nálezy získané v okamžiku stanovení diagnózy, např. pro větší rozměry a také objemy LK či vyšší hodnotu PCWP. Zajímavé je, že hodnota EF LK na začátku sledování v našem souboru neměla vliv na výskyt žádného z endpointů, přesto že se někdy udává, že vstupní nízká EF LK je spojena s nižší šancí na její následné zlepšení (24,34). Ještě výraznější prediktivní hodnotu měly absolutní hodnoty řady echokardiografických parametrů ve 3. měsíci - v tomto časovém bodě již o 10% vyšší hodnota EF LK byla spojena s významně nižším výskytem obou endpointů (HR 0,429; resp. 0,549; $p < 0,001$), naopak horší diastolická funkce, větší velikost levé síně či větší rozměry a objemy levé komory byly spojeny s vyšším výskytem obou endpointů. Změna parametru mezi vstupní a 3-měsíční kontrolou byla významným prediktorem u obou endpointů mimo jiné v případě změny EF LK o 10% (HR 0,505 resp. 0,578; $p < 0,001$) a funkčního stavu vyjádřeného třídou NYHA klasifikace (HR 1,814; $p=0.017$; resp. HR 1,775; $p=0.007$). Tedy zvýšení EF LK o 10% snižuje výskyt kombinovaného mortalitního endpointu zhruba na polovinu, naopak zvýšení třídy NYHA klasifikace o jeden stupeň znamená téměř dvojnásobné riziko výskytu kombinovaného mortalitního endpointu.

Poněkud překvapivým zjištěním bylo, že ve skupině s přítomným zánětem přes výraznější zlepšení EF LK než ve skupině DKMP, nedošlo ke zlepšení prognózy nemocných se ZKMP. Dokonce v časném období byl trend k horší prognóze těchto jedinců. To je na druhou stranu v souladu s dosud publikovanými studiemi, které popisovaly, že nemocní s imunohistologicky detekovanou myokarditidou měli horší prognózu než nemocní bez přítomného zánětu (40,41). Při hledání vysvětlení této

skutečnosti jsme se rozhodli rozdělit obě skupiny (ZKMP a DKMP) ještě podle vývoje EF LK. Tato podrobnější analýza ukázala, že nejlepší prognózu mají nemocní se ZKMP, u nichž dojde ke zlepšení EF LK v prvních 3 měsících alespoň o 10%, následují skupiny bez zánětu (DKMP) se zlepšením a bez zlepšení EF LK, a nejhorší prognózu mají případy ZKMP, u kterých nedojde k výraznějšímu zlepšení (či dojde ke zhoršení) systolické funkce LK. Tento výsledek dokumentuje nutnost se zaměřit terapeuticky na případy ZKMP bez časného vzestupu EF LK, a to jak s ohledem na nekonvenční léčbu srdečního selhání, tak se zaměřením na možnosti cílené léčby u těchto případů.

Virová přítomnost v myokardu nebyla v naší práci spojena s horší prognózou, dokonce v kombinovaném mortalitním endpointu byl patrný trend k lepší prognóze jedinců s virovou přítomností ($p=0,104$). Literární data jsou rozporuplná, někteří udávají horší prognózu (40,138), jiní nenalezli rozdíl mezi skupinami s viry a bez nich (41). Byla publikována práce, která v dlouhém follow-up (až 10 let) ukázala negativní prognostický vliv přítomnosti enterovirů, a naopak výrazné zlepšení prognózy, pokud byly enteroviry z myokardu odstraněny, ať už spontánní cestou či po léčbě interferonem beta (138). O patogenitě enterovirů a adenovirů nejsou pochybnosti, nakonec z nich vychází většina animálních modelů myokarditid, nicméně jejich výskyt v populaci klesá. Naopak dominantním patogenem je dnes PVB19, a tak tomu bylo i v našem souboru, kde tvořil 90% zachycených agens (12). Jeho terapeutické ovlivnění není jednoznačné, eliminace PVB19 po podání interferonu beta je mnohem méně častá (jen v 14% případů) (137). Navíc diskuze o samotné patogenitě PVB19, vlivu virové nálože a replikační aktivity neustávají, jak již bylo zmíněno dříve. Rovněž animální model PVB19 indukované myokarditidy stále chybí, byť se objevují nové práce, které přináší detailnější vhledy do této problematiky (140).

Zdalo by se logické, že při virové přítomnosti v myokardu by měla být podávána protivirová léčba, a to zejména v případech, kdy se domníváme, že viry jsou induktorem zánětu či přímou příčinou dysfunkce LK. Nicméně je třeba si uvědomit, že k diagnóze myokarditidy obvykle dochází až ve druhé fázi onemocnění, kdy již díky specifické imunitní reakci dochází k limitaci virové replikace, resp. odstranění virů z myokardu, a kdy je tak léčba běžnými antivirotiky pravděpodobně účinná. Podle berlínské skupiny by léčba interferonem beta mohla přinést zlepšení echokardiografických parametrů (135), což zase jiní autoři nepotvrdili (137), o ovlivnění prognózy odstraněním enterovirů bylo hovořeno výše (138). I zde však platí, že tato data bude třeba potvrdit nezávislou studií, a teprve poté bychom mohli očekávat začátek nové éry v léčbě virových onemocnění myokardu.

Tato naše práce byla založena na bioptické diagnostice čerstvě vzniklé DKMP, která je z hlediska diagnostiky myokarditidy zlatým standardem, nicméně není běžně dostupná. Je proto jasné, že nalezení neinvazivních, či alespoň méně invazivních metod, by mohlo diagnostiku myokarditid zásadně zjednodušit. Vedle MRI diagnostiky, o níž bylo pojednáno v úvodu (67-74), se objevily moderní velmi sofistikované diagnostické postupy, které mají potenciál v některých aspektech EMB nahradit, resp. doplnit stávající metody hodnocení bioptických vzorků. Nadějnými přístupy by mohla být třeba detekce odlišné transkripce některých genů, která umožňuje s vysokou specificitou a senzitivitou odlišit myokarditidu od dilatační kardiomyopatie (98,99). Další nadějnou možností se zdá být stanovení hladin miRNA, což jsou malé nekódující RNA, která zasahují do regulace post-transkripční genové exprese. Jejich hladiny se liší u různých fyziologických i patologických stavů, a objevily se první práce prokazující, že up-regulace některých z nich (např. miRNA-155, -146b, nebo -21) odlišuje na myším

modelu zvířata s myokarditidou od jedinců bez zánětlivého poškození myokardu (100). Totéž bylo prokázáno i u lidských jedinců s virovou myokarditidou pro miRNA-155 a -148a (101). Protože miRNA jsou přítomné nejen v myokardu, ale rovněž v tělních tekutinách, mohly by být analýzy do budoucna založeny na vyšetření periferní krve či dokonce moči. Tedy to, co zatím není vyřešeno, není ani tak neinvazivní diagnostika myokarditidy, jako spíše neinvazivní diagnostika virové přítomnosti v myokardu. Zde se zatím role EMB zdá být nezastupitelná.

Když shrneme to, co pokládáme za nejdůležitější závěry našeho sledování z klinického úhlu pohledu, můžeme na základě získaných výsledků navrhnout, aby u nemocných s biopsicky prokázanou ZKMP byla odsunuta zásadní terapeutická rozhodnutí (jako např. implantace kardioverteru/defibrilátoru, indikace srdeční transplantace apod.) na dobu po odeznění akutní fáze nemoci (pokud to klinický stav umožní), což bývá v klinické praxi asi 3-6 měsíců po začátku onemocnění, protože ve většině případů s biopsickým průkazem myokarditidy jsme pozorovali zlepšení systolické funkce LK a symptomů do 6 měsíců od stanovení diagnózy s následnou dobrou prognózou.

S tím naopak kontrastuje špatná prognóza nemocných se ZKMP bez časného zlepšení systolické funkce LK, kde je nezbytné volit těsnější sledování a agresivnější terapeutické přístupy.

Obecně ale jde o to vyhnout se u příznivě probíhajících případů např. příliš časně implantaci ICD, která se může po několika týdnech ukázat jako zbytečná, a nemocnému zůstává řada rizik a komplikací s přítomností přístroje potenciálně spojených. Navíc explantace celého systému je natolik komplikovanou záležitostí, že k ní bývá obvykle přistupováno pouze v případě závažných komplikací a nikoliv preventivně při „odeznění“ indikace.

Význam virové přítomnosti v myokardu je podle našich výsledků nepodstatný, zejména v případě nízké virové nálože PVB19. V těchto případech je také pochybné, zda restrikce případné imunosupresivní léčby kvůli detekci PVB19 v myokardu je opodstatněná. Zda se v delším časovém horizontu možný negativní vliv virové přítomnosti projeví, může ukázat až další sledování našeho souboru nemocných. Nalezli jsme řadu echokardiografických a klinických prognostických prediktorů, naopak význam bioptického nálezu v odhadu prognózy nemocných s čerstvě vzniklou DKMP v naší práci nebyl potvrzen. Až komplexnější přístup se zahrnutím časného vývoje EF LK ukázal, že nejhorší prognózu mají nemocní s přítomností zánětu v myokardu a nepřítomným zlepšením EF LK, naopak skupina s přítomným zánětem a zlepšením systolické funkce LK měla nejnižší výskyt obou endpointů.

Diagnostika myokarditid přes velký rozmach diagnostických metod zůstává nadále značně složitou a náročnou. Vyžaduje komplexní diagnostický přístup s využitím řady neinvazivních a také invazivních metod, stejně jako dostatečné laboratorní zázemí. V současnosti zůstává zejména v případech s dysfunkcí levé komory či refrakterních arytmií klíčovým vyšetřením EMB, na základě bioptického nálezu lze zvážit specifickou a cílenou léčbu, na druhou stranu naše data nepodpořila význam bioptického nálezu pro stratifikaci rizika nemocných. Evidence pro specifické léčebné postupy navíc není zcela přesvědčivá, a proto v rozhodování hraje důležitou roli individuální posouzení každého konkrétního případu. Je stále více jasné, že teprve provedení velké multicentrické randomizované studie může přiblížit situaci v léčbě ZKMP zásadám medicíny založené na důkazech, které jsou standardem v léčbě u převážné většiny kardiologických onemocnění.

8. Závěry

1/ Naše studie založená na bioptické diagnostice čerstvě vzniklé dilatační kardiomyopatie prokázala, že detekce zánětu v myokardu (tedy přítomnost myokarditidy, resp. zánětlivé kardiomyopatie) znamená pro postižené jedince v krátkodobém sledování významně větší šanci na úpravu funkce levé komory srdeční i funkčního stavu, než je tomu ve skupině nemocných bez prokázané myokarditidy.

2/ Přítomnost či nepřítomnost virového genomu v myokardu neměla v našem souboru významný vliv na změnu funkce levé komory nebo funkční stav postižených jedinců.

3/ Nalezli jsme řadu prediktorů zlepšení systolické funkce LK, zde se mezi jinými ukázalo, že přítomnost zánětu byla spojena se statisticky významně větším zlepšením EF LK. Dále byla identifikována řada prediktorů pro nepříznivý klinický průběh definovaný výskytem kombinovaného mortalitního a kombinovaného mortalitně-morbiditního endpointu. Vše uvedené platí jak pro nálezy získané v okamžiku stanovení diagnózy, tak pro absolutní hodnotu parametrů ve 3. měsíci, a také pro časnou změnu parametrů mezi vstupní a tříměsíční kontrolou.

4/ Samotný bioptický nález, ať už ve smyslu detekce myokarditidy, nebo záchytu infekčního (virového) agens v myokardu, se neukázal jako určující pro další prognózu nemocných.

9. Reference

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart Fail.* 2016;18:891-975.
2. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:1170-1184.
3. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29:270-276.
4. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016;37:1850-1858.
5. Dellefave L, McNally EM. The genetics of dilated cardiomyopathy, *Current Opinion in Cardiology* 2010;25:198–204.
6. Kühl U. Antiviral treatment of myocarditis and acute dilated cardiomyopathy. *Heart Failure Clin* 2005;1:467-474.
7. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-2648.

8. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-842.
9. Maisch B, Pankuweit S. Current treatment options in (peri)myocarditis and inflammatory. *Herz* 2012;37:644-656.
10. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schonian U, Maisch B. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID): first epidemiological results. *Herz* 2000; 25:279-285.
11. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with „idiopathic“ left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005;111:887-893.
12. Krejci J, Poloczko H, Hude P, et al. Impact of inflammatory infiltration and viral genome presence in myocardium on the changes of echocardiographic parameters. *Cor et Vasa* 2013;55:e333-e340.
13. Kuethe F, Lindner J, Matschke K, et al. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49:1660-1666.
14. Escher F, Modrow S, Sabi T, et al. Parvovirus B19 profiles in patients with acute myocarditis and chronic dilated cardiomyopathy. *Med Sci Monit* 2008;14:589-597.
15. Koepsell SC, Anderson DR, Radio SJ. Parvovirus is a bystander in adult myocarditis. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21(6):476-481.
16. Stewart GC, Lopez-Molina J, Gottumukkala RV, et al. Myocardial Parvovirus B19 persistence: lack of association with clinicopathologic Phenotype in adults with heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4:71-78.

17. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med* 2010;362:1248-1249.
18. Malik LH, Singh GD, Amsterdam EA. The Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Chagas Heart Disease. *Clin Cardiol* 2015;38:565-569.
19. Palecek T, Kuchynka P, Hulinska D, et al. Presence of *Borrelia burgdorferi* in endomyocardial biopsies in patients with new-onset unexplained dilated cardiomyopathy. *Med Microbiol Immunol* 2010;199:139-143.
20. Kubanek M, Sramko M, Berenova D, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in endomyocardial biopsy specimens in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2012;14:588-596.
21. Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res* 2003;60:5-10.
22. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360:1526-1538.
23. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:779-792.
24. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008;29:2073-2082.
25. Noutsias M, Pauschinger M, Poller WC, et al. Current insights into pathogenesis, diagnosis and therapy of inflammatory cardiomyopathy. *Heart Fail Monit* 2003;3:127-135.
26. Matsumori A. Cytokines in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Supplements* 2002;4:I42-I45.
27. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J* 2011;32:2616-2625.

28. Kittleson MM, Lowenstein CJ, Hare JM. Novel pathogenetic mechanisms in myocarditis: Nitric oxide signaling. *Heart Failure Clin* 2005;1:345-361.
29. Hare JM, Colucci WS. Role of nitric oxide in the regulation of myocardial function. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:155-166.
30. Caforio ALP, Bottaro S, Iliceto S. Dilated cardiomyopathy and myocarditis: Classification, clinical and autoimmune features. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 2012;16:82-95.
31. Wehlou C, Delanghe JR. Detection of antibodies in cardiac autoimmunity. *Clinica Chimica Acta* 2009;408:114-122.
32. Caforio AL, Mahon NJ, Tona F, et al. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail* 2002;4:411-417.
33. Rose NR. Myocarditis: infection versus autoimmunity. *J Clin Immunol* 2009;29:730-737.
34. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001;85:499-504.
35. Hegarová M. Chronické srdeční selhání. In: Vojáček J, Kettner J. *Klinická kardiologie*. Hradec Králové: Nucleus 2009:357-377.
36. Bottomley PA. Noninvasive study of high-energy phosphate metabolism in human heart by depth-resolved ³¹P NMR spectroscopy. *Science* 1985;229:769-772.
37. Kato T, Niizuma S, Inuzuka Y, et al. Analysis of metabolic remodeling in compensated left ventricular hypertrophy and heart failure. *Circ Heart Fail* 2010;3:420-430.

38. Caforio ALP, Marcolongo R, Basso C, Iliceto S. Clinical presentation and diagnosis of myocarditis. *Heart* 2015;101:1332-1344.
39. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 1995;333:269-275.
40. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007;28:1326–1333.
41. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008;118:639-648.
42. Pankuweit S, Klingel K. Viral myocarditis: from experimental models to molecular diagnosis in patients. *Heart Fail Rev* 2013;18:863-702.
43. Bock CT, DÜchting A, Utta F, et al. Molecular phenotypes of human parvovirus B19 in patients with myocarditis. *World J Cardiol* 2014;6:183-195.
44. Lassner D, Rohde M, Siegismund CS, et al. Myocarditis – personalized medicine by expanded endomyocardial biopsy diagnostics. *World Journal of Cardiovascular Diseases* 2014;4:325-340.
45. Fairweather D, Cooper LT, Blauwet LA. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 2013;38:7-46.
46. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000;342:690-695.
47. Krejci J, Hude P, Ozábalová E, et al. Improvement of left ventricular systolic function in inflammatory cardiomyopathy: What plays a role? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016, 160:524-532.

48. Krejci J, Hude P, Poloczko H, et al. Correlations of the changes in bioptic findings with echocardiographic, clinical and laboratory parameters in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2016;31:416-26.
49. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30:2869-2879.
50. Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* 2005;111:879-886.
51. Krejci J, Hude P, Spinarova L, et al. The variable clinical course of peripartum cardiomyopathy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158:92-97.
52. Bültmann BD, Klingel K, Nábauer M, Wallwiener D, Kandolf R. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:363-365.
53. Midei MG, DeMent SH, Feldman AM, Hutchins GM, Baughman KL. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. *Circulation* 1990;81:922-928.
54. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12:767-778.
55. Blauwet LA, Cooper LT. Diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy. *Heart* 2011;97:1970-1981.

56. Gentry MB, Dias JK, Luis A, Patel A, Thornton J, Reed LG. African-american women have a higher risk for developing peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:654-659.
57. Cooper LT, Mather PJ, Alexis JD, et al. Myocardial Recovery in Peripartum Cardiomyopathy: Prospective Comparison With Recent Onset Cardiomyopathy in Men and Nonperipartum Women. *J Cardiac Fail* 2012;18:28-33.
58. Amos AM, Jaber WA, Russel SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J* 2006;152:509-513.
59. Blauwet LA, Delgado-Montero A, Ryo K, et al. Right v entricular function in peripartum cardiomyopathy at presentation is associated with subsequent left ventricular recovery and clinical outcomes. *Circ Heart Fail*. 2016 May;9(5). pii: e002756. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002756.
60. Safirstein JG, Ro AS, Grandhi S, Wang L, Fett JD, Staniloae C. Predictors of left ventricular recovery in cohort of peripartum cardiomyopathy patients recruited via the internet. *Int J Cardiol* 2012;154:27-31.
61. Krejci J, Poloczko H, Nemeč P. Current therapeutic concepts in peripartum cardiomyopathy. *Curr Pharm Des*. 2015;21:507-514.
62. Kandolin R, Lehtonen J, Kupari M. Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:303-309.
63. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myokarditis. *Eur J Heart Fail* 2011;13:398-405.
64. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myokarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:227-232.

65. Hsiao JF, Koshino Y, Bonnicksen CR, et al. Speckle tracking echocardiography in acute myocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:275-284.
66. Kasner M, Sinning DL, Escher F, et al. Global longitudinal 2D strain for evaluation of myocarditis as proven by endomyocardial biopsy. *Eur Heart J* 2013
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs309.P2912>.
67. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;17:1475-1487.
68. Olimunder MA, van Els J, Galjee MA. The importance of cardiac MRI as a diagnostic tool in viral myocarditis-induced cardiomyopathy. *Neth Heart J* 2009;17:481-486.
69. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, et al. European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry—multi national results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:9.
70. Lurz P, Eitel I, Adam J, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:513-524.
71. Kuchynka P, Palecek T, Nemecek E, et al. New therapeutic aspects on inflammatory cardiomyopathy. *Curr Pharm Des* 2015;21:459-465.
72. Schumm J, Greulich S, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:14. doi: 10.1186/1532-429X-16-14.

73. Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1604-1615.
74. Francone M, Chimenti C, Galea A, et al. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:254-63.
75. Dambrin G, Laissy JP, Serfaty JM, et al. Diagnostic value of ECG-gated multidetector computed tomography in the early phase of suspected acute myocarditis. A preliminary comparative study with cardiac MRI. *Eur Radiol* 2007;17:331-338.
76. Brett NJ, Strugnell WE, Slaughter RE. Acute myocarditis demonstrated on CT coronary angiography with MRI correlation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:e5-6.
77. Escher F, Lassner D, Kühl U, et al. Analysis of endomyocardial biopsies in suspected myocarditis--diagnostic value of left versus right ventricular biopsy. *Int J Cardiol* 2014;177:76-78.
78. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation* 2010;122:900-909.
79. Chimenti C, Frustaci A. Contribution and Risks of Left Ventricular Endomyocardial Biopsy in Patients With Cardiomyopathies: A Retrospective Study Over a 28-Year Period. *Circulation* 2013;128:1531-1541.
80. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987;1:3-14.

81. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: Death of Dallas criteria. *Circulation* 2006; 113:593-595.
82. Kühl U, Noutsias M, Seeberg B, Schultheiss HP. Immunohistological evidence for chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. *Heart* 1996;75:295-300.
83. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;116:2216-2223.
84. From AM, Maleszewski JJ, Rihal CJ. Current Status of Endomyocardial Biopsy. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86:1095–1102.
85. Thiene G, Bruneval P, Veinot J, Leone O. Diagnostic use of endomyocardial biopsy: a consensus statement. *Virchows Arch* 2013;463:1-5.
86. Maisch B, Portig I, Ristic A, et al. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. A status report. *Herz* 2000;25:200-209.
87. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009;30:1995-2002.
88. Escher F, Kühl U, Lassner D, et al. Presence of perforin in endomyocardial biopsies of patients with inflammatory cardiomyopathy predicts poor outcome. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1066-1072.
89. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:39-45.

90. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endo- myocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;14:915-920.
91. Hauck A, Kearney D, Edwards W. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1235-1245.
92. Kühl U, Rohde M, Lassner D, et al. miRNA as activity marker in Parvo B19 associated heart disease. *Herz* 2012;37:637-643.
93. Kühl U, Lassner D, Dorner A, et al. A Distinct Subgroup of Cardiomyopathy Patients Characterized by Transcriptionally Active Cardiotropic Erythrovirus and Altered Cardiac Gene Expression. *Basic Research in Cardiology* 2013;108, 372 doi: 10.1007/s00395-013-0372-y. Epub 2013 Aug 11
94. Lauer B, Niederau C, Kühl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1354-1359.
95. Ukena C, Kindermann M, Mahfoud F, et al. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol* 2014;103:743-751.
96. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis. Virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003;107:857-886.
97. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J* 2011;32:897-903.
98. Heidecker B, Kittleson MM, Kasper EK, et al. Transcriptomic biomarkers for the accurate diagnosis of myocarditis. *Circulation* 2011;123:1174-1184.

99. Cooper LT, Onuma OK, Sagar S, et al. Genomic and proteomic analysis of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2010;6:75-85.
100. Corsten MF, Papageorgiou A, Verhesen W, et al. miRNA profiling identifies miRNA-155 as an adverse mediator of cardiac injury and dysfunction during acute viral myocarditis. *Circ Res* 2012;111:415-425.
101. Bao JL, Lin L. MiR-155 and miR-148a reduce cardiac injury by inhibiting NF- κ B pathway during acute viral myocarditis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:2349-2356.
102. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:e240–e327.
103. Bahk TJ, Daniels MD, Leon JS, et al. Comparison of angiotension converting enzyme inhibition and angiotension II receptor blockade for prevention of experimental autoimmune myocarditis. *Int J Cardiol* 2008;125:85-93.
104. Saegusa S, Fei Y, Takashi T, et al. Oral administration of candesartan improves the survival of mice with viral myocarditis through modification of cardiac adiponectin expression. *Cardiovasc Drug Ther* 2007;21:155-160.
105. Yuan Z, Shioji K, Kihara Y, et al. Cardioprotective effect of carvedilol on acute autoimmune myocarditis: antiinflammatory effects associated with antioxydant property. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H83-90.
106. Pauschinger M, Rutschow S, Chandrasekharan K, et al. Carvedilol improves left ventricular function in murine coxsackievirus induced acute myocarditis association with reduced myocardial interleukin-1beta and MMP-8 expression and a modulated immune response. *Eur J Heart Fail* 2005;7:444–452.

107. Xiao J, Shimada M, Liu W, et al. Antiinflammatory effect of eplerenone on viral myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2009;11:349-353.
108. Sukumaran V, Watanabe K, Veeraveedu PT, et al. Beneficial effects of olmesartan, an angiotensin II receptor type 1 antagonist, in rats with dilated cardiomyopathy. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010;235: 1338-1346.
109. Godsel LM, Leon JS, Engman DM. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in experimental myocarditis. *Curr Pharm Des* 2003;9:723-375.
110. Matsumori A, Igata H, Ono K, et al. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. *Jpn Circ J* 1999;63:934-940.
111. Costanzo-Nordin MR, Reap EA, O'Connell JB, et al. A nonsteroid anti-inflammatory drug exacerbates Coxsackie B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1078-1082.
112. Khatib R, Reyes MP, Smith F, et al. Enhancement of coxsackievirus B4 virulence by indomethacin. *J Lab Clin Med* 1990;116:116 -120.
113. Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis-natural history and treatment. Multicentre giant cell myocarditis study group investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1860-1866.
114. Cooper LT, Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol* 2008;102:1535-1539.
115. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail* 2013;6:15-22.

116. Kawano S, Kato J, Kawano N, et al. Clinical features and outcomes of eosinophilic myocarditis patients treated with prednisolone at a single institution over a 27-year period. *Intern Med* 2011;50:975-981.
117. Yanagisawa T, Inomata T, Watanabe I, et al. Clinical significance of corticosteroid therapy for eosinophilic myocarditis. *Int Heart J* 2011;52:110-113.
118. Blauwet LA, Cooper LT. Idiopathic giant cell myocarditis and cardiac sarcoidosis. *Heart Fail Rev* 2013;18:733-746.
119. Salvi A, Di Lenarda A, Dreas L, et al. Immunosuppressive treatment in myocarditis. *Int J Cardiol* 1989;22:329-338.
120. Mortensen SA, Baandrup U, Buch J, et al: Immunosuppressive therapy of biopsy-proven myocarditis: Experiences with corticosteroids and cyclosporine. *Int J Immunotherapy* 1985;1:35-45.
121. Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis. *Circ J* 2015;79:4-7.
122. Palecek T, Krejci J, Pecen L, et al. Czech Inflammatory Cardiomyopathy Immunosuppression Trial (CZECH-ICIT): Randomized, multicentric study comparing the effect of two regimens of combined immunosuppressive therapy in the treatment of inflammatory cardiomyopathy: The aims and design of the trial. *Cor et Vasa* 2013;55:e475-e478.
123. Stanton C, Mookadam F, Cha S, et al. Greater symptom duration predicts response to immunomodulatory therapy in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;128:38-41.
124. Lu C, Quin F, Yan Y, et al. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014 Jul 4. [Epub ahead of print] doi:10.2459/ JCM.0000000000000134.

125. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001;103:220-225.
126. Dennert R, Velthuis S, Schalla S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load. *Antivir Ther* 2010;15:193-201.
127. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:2254-2259.
128. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 1994;89:252-257.
129. Maisch B, Hufnagel G, Kölsch S, et al. Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri)myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. *Herz*. 2004 Sep;29(6):624-636.
130. Staudt A, Hummel A, Ruppert A, et al. Immunoabsorption in dilated cardiomyopathy: 6-month results from randomized study. *Am Heart J* 2006;152:712.e1-6.
131. Felix SB, Staudt A, Dörffler WV, et al. Hemodynamic effects of immunoabsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1590-1598.
132. Doesch AO, Konstandin M, Celik S, et al. Effects of protein A immunoabsorption in patients with advanced chronic dilated cardiomyopathy. *J Clin Apher* 2009;24:141-149.

133. Kuchynka P, Palecek T, Hrbackova H, et al. Herpes simplex virus-induced cardiomyopathy successfully treated with acyclovir. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122: 592-595.
134. Wang YX, da Cunha V, Vincelette J, et al. Antiviral and myocyte protective effects of murine interferon-beta and -{alpha}2 in Coxsackievirus B3-induced myocarditis and epicarditis in Balb/c mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H69-76.
135. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon-β Treatment Eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003;107:2793-2798.
136. Schultheiss HP, Piper C, Sowade K, et al. The effect of subcutaneous treatment with interferon-beta-1b over 24 weeks on safety, virus elimination and clinical outcome in patients with chronic viral cardiomyopathy (abstr). *Circulation* 2008; 118:3322.
137. Zimmermann O, Rodewald C, Radermacher M, et al. Interferon β-1b therapy in chronic viral dilated cardiomyopathy - is there a role for specific therapy? *J Cardiac Fail* 2010;16:348-356.
138. Kühl U, Lassner D, von Schlippenbach J, et al. Interferon-beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1295-1296.
139. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendation for cardiac chamber quantifications by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-271.
140. Verdonschot J, Hazebroek M, Merken J, et al. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy: review of literature. *Eur J Heart*

Fail 2016;18:1430-1441.

141. Kuethe F, Sigush HH, Hilbig K, et al. Detection of viral genome in the myocardium: lack of prognostic and functional relevance in patients with acute dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007;153:850-858.