

**Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci**



Lékařská  
fakulta

Univerzita Palackého  
v Olomouci

**I. interní klinika – kardiologická**

**PARADOXNÍ EMBOLIZACE DO MOZKU U PACIENTŮ  
S AKUTNÍ PLICNÍ EMBOLIÍ A SOUČASNĚ  
PROKÁZANÝM PATENTNÍM FORAMEN OVALE  
S BIDIREKČNÍM TOKEM**

David Vindiš

Dizertační práce

OLOMOUC 2017

**Poděkování:**

Děkuji touto cestou svému školiteli doc. MUDr. Martinu Hutyrovi, Ph.D. za vedení v postgraduálním studiu a cenné rady při provádění výzkumu a zpracování výsledků.

Děkuji MUDr. Evě Čechákové za hodnocení nálezů magnetické rezonance.

Děkuji RNDr. Simoně Littnerové, RNDr. Jiřímu Jarkovskému, Ph.D. a Ing. Milanu Blahovi, Ph.D. za statistické zpracování dat.

A v neposlední řadě také MUDr. Jiřímu Vymětalovi, Ph.D. za cenné praktické rady při sepisování dizertační práce a psychickou podporu.

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem dizertační práci zpracoval samostatně pod vedením školitele doc. MUDr. Martina Hutery, Ph.D., uvedl všechny použité literární a odborné zdroje a dodržoval zásady vědecké etiky. Obrázky echokardiografických nálezů a MR mozku pocházejí z archivu autora a školitele.

MUDr. David Vindiš

V Olomouci dne 4.5.2017

Práce vznikla za podpory grantového projektu Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví České republiky NT 14288-3/2013, NT 11046-6/2010, grantu České kardiologické společnosti a grantu IGA LF UP\_018\_2016.

## Seznam zkratek

PE	plicní embolie
PK	pravá komora
LK	levá komora
TK	krevní tlak
HŽT	hluboká žilní trombóza
DK	dolní končetina
EKG	elektrokardiografie
DKK	dolní končetiny
CT	výpočetní tomografie (computed tomography)
CTA	CT angiografie
V/Q sken	ventilačně-perfúzní sken
MDCTA	multidetektorová CT angiografie
RTG	rentgen/rentgenový
SPECT	single photon emission computed tomography
DSA	digitální subtrakční angiografie
CTEPH	chronická tromboembolická plicní hypertenze
PFO	patentní foramen ovale
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
PESI	skóre závažnosti PE (Pulmonary Embolism Severity Index)
sPESI	zjednodušené skóre závažnosti PE (simplified Pulmonary Embolism Severity Index)
TAPSE	longitudinální pohyb trikuspidálního anulu v systole (tricuspid annular plane systolic excursion)
BNP	mozkový natriuretický peptid (brain natriuretic peptide)
NT-proBNP	N-terminální fragment BNP
CO	srdeční výdej (cardiac output)
UPV	umělá plicní ventilace
PEEP	pozitivní endexpirační tlak (positive end expiratory pressure)

ECMO	extrakorporální membránová oxygenace (extracorporeal membrane oxygenation)
UFH	nefrakcionovaný heparin (unfractionated heparin)
ACCP	American College of Chest Physicians
APTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas
HIT	heparinem indukovaná trombocytopenie
LMWH	nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin)
VKA	antagonisté vitamínu K
INR	International Normalized Ratio
NOAC	nová antikoagulantia (novel oral anticoagulants)
TEN	tromboembolická nemoc
ASA	acetylsalicylová kyselina (acetylsalicylic acid)
TL	trombolýza, trombolytika
rt-PA	rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu
CMP	cévní mozková příhoda
TIA	tranzitorní ischemická ataka
PASP	pulmonary artery systolic pressure
JIP	Jednotka intenzivní péče
TIA	tranzitorní ischemická ataka
ASA	aneuryzma mezisíňové přepážky (atrial septal aneurysm)
TEE	transesofageální echokardiografie
TTE	transthorakální echokardiografie
CFM	barevné mapování (color flow mapping)
HR	relativní riziko (hazard ratio)
OR	poměr šancí (odds ratio)
CI	interval spolehlivosti (confidence interval)
MRI	magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)
DWI	difusion-weighted imaging
RV d	enddiastolický rozměr LK (right ventricle diastolic diameter)
VCI ex	endexpirační rozměr dolní duté žíly (vena cava inferior)
VCI in	endinspirační rozměr dolní duté žíly
RAP	odhadovaný tlak v pravé síni (right atrial pressure)

PPG tr	vrcholový gradinet trikuspidální regurgitace (peak pressure gradient)
S	vrcholová systolická rychlost trikuspidální anulu
Em tr	časná diastolická rychlost trikuspidálního anulu
Am tr	pozdní diastolická rychlost trikuspidálního anulu
RVA d	enddiastolická plocha pravé komory (right ventricle area in systole)
RVA s	endsystolická plocha pravé komory (right ventricle area in diastole)
LV d	enddiastolický rozměr levé komory (left ventricle diameter in diastole)
FAC	frakční změna plochy pravé komory (fractional area change)
LS baz	longitudinální strain bazálního segmentu
LS mid	longitudinální strain středního segmentu
LS ap	longitudinální strain apikálního segmentu
LS glob	globální longitudinální strain
TSE	turbo spin echo
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
TOF MRA	time of flight magnetic resonance angiography
VC	variační koeficient
AUC	plocha pod křivkou (area under curve)
NIHSS	stupnice závažnosti CMP (The National Institute of Health Stroke Scale)

# Obsah

Obecná část – přehled problematiky .....	10
1. Žilní tromboembolismus a plicní embolie .....	10
1.1. Výskyt .....	10
1.2. Patogeneze .....	10
1.3. Patofyziologie .....	12
1.4. Klinická klasifikace .....	12
1.5. Diagnostika .....	12
1.5.1. D-dimery .....	14
1.5.2. Elektrokardiografie .....	15
1.5.3. Skiagram hrudníku .....	15
1.5.4. Duplexní sonografie žil dolních končetin .....	15
1.5.5. Výpočetní tomografie .....	15
1.5.6. Scintigrafie plic .....	16
1.5.7. Plicní angiografie .....	17
1.5.8. Magnetická rezonanční angiografie .....	17
1.5.9. Echokardiografie .....	17
1.6. Diagnostika a riziková stratifikace .....	18
1.6.1. Strategie diagnostiky .....	18
1.6.2. Diferenciální diagnostika .....	18
1.6.3. Prognóza a riziková stratifikace .....	18
1.6.4. Strategie stanovení prognózy a léčby .....	22
1.7. Léčba .....	23
1.7.1. Podpůrná léčba v akutní fázi .....	23
1.7.2. Antikoagulační léčba .....	23
1.7.3. Trombolytická terapie .....	26
1.7.4. Chirurgická embolektomie .....	28
1.7.5. Katetrizační mechanická trombektomie .....	29
1.7.6. Kavální filtry .....	29
1.7.7. Léčebné postupy .....	29
1.8. Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) .....	30
2. Patentní foramen ovale .....	32
2.1. Poznámky k anatomii mezišňového septa .....	32
2.2. Paradoxní embolizace .....	32

2.3. Kryptogenní cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA) ve vztahu k PFO .....	33
2.4. Léčba.....	35
2.4.1. Katetrizační uzávěr PFO.....	35
2.4.2. Chirurgický uzávěr PFO.....	36
2.4.3. Antiagregační léčba .....	36
2.4.4. Antikoagulační léčba .....	36
2.5. Prognóza a nejasnosti ve volbě terapeutického postupu .....	36
3. Souvislost mezi PFO, CMP a PE .....	39
Experimentální část .....	40
4. Cíle práce .....	40
5. Soubor a metodika .....	41
5.1. Echokardiografie.....	43
5.2. Magnetická rezonance mozku .....	47
5.3. Klinické hodnocení nových ischemických mozkových příhod.....	48
5.4. Laboratorní vyšetření .....	48
5.5. Statistická analýza .....	49
6. Výsledky.....	50
6.1. Základní charakteristiky.....	50
6.2. Souvislost mezi PFO a pravo-levého zkratu (P-L zkrat) s výskytem ischemických ložisek mozku.....	55
6.3. Echokardiografické parametry morfologie, funkce pravé komory a plicní hypertenze.....	57
6.4. Srovnání skupiny pacientů podle rizikové stratifikace plicní embolie .....	60
6.5. Predikce výskytu klinických komplikací pomocí vstupně stanovených kardiomarkerů	63
6.6. Predikce mortality pomocí odhadu systolického tlaku v plicnici .....	64
7. Diskuze.....	65
7.1. Skrínink patentního foramen ovale u pacientů s akutní plicní embolií .....	65
7.2. Skrínink žilního tromboembolismu u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou.....	67
7.3. Echokardiografie pravostranných oddílů .....	67
7.4. Srovnání skupin podle rizikovosti plicní embolie .....	68
7.5. Skrínink chronické tromboembolické plicní hypertenze a riziko mortality .....	69
7.6. Mortalita a predikce komplikací.....	69
7.7. Limitace práce .....	70
8. Závěry .....	71
8.1. Závěr pro praxi .....	71



9. Literatura .....	73
10. Souhrn .....	84
11. Summary .....	86
12. Seznam tabulek, obrázků a grafů .....	88
13. Přehled publikací a přednášek autora.....	90
13.1. Publikace související s dizertační prací.....	90
13.2. Ostatní publikace.....	93

## Obecná část – přehled problematiky

### 1. Žilní tromboembolismus a plicní embolie

#### 1.1. Výskyt

Žilní tromboembolie je třetím nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním s velmi závažnou prognózou, zejména v případě absence adekvátní léčby onemocnění. Akutní plicní embolie je nejzávažnější klinickou entitou žilního tromboembolismu s odhadovanou roční incidencí 60-200/100 000 obyvatel, prevalence je odhadována na 0,4% populace (1-4). Většina případů akutní PE se vyskytuje ve věkové skupině 60- až 70-letých, podle autoptických dat pak ve skupině 70- až 80-letých (5). Podle údajů německé zdravotní pojišťovny byla v roce 2006 roční incidence u pacientů starších 80 let až 406,9/100 000 obyvatel (3). Její klinické projevy mohou být velmi heterogenní: od klinicky němých forem až po nejzávažnější formy oběhového selhání včetně náhlé smrti. V rámci diferenciální diagnostiky dušnosti nebo hypotenze patří k velmi často (ale stále ne dostatečně) vylučovaným onemocněním na interních ambulancích (6). PE je jednou z hlavních příčin mortality, morbidity a hospitalizací v Evropě.

#### 1.2. Patogeneze

Zdrojem PE je nejčastěji trombóza hlubokých žil dolních končetin, zejména proximálních. Klasickými predisponujícími faktory jsou: změny v koagulačním systému, porucha cévní stěny a stáza krve (Virchowova trias). Rizikové faktory jsou klinické (Tab. 1) a laboratorní: deficit antitrombinu, deficit proteinu C a S, APC rezistence (mutace fakturu V-Leiden), antifosfolipidový syndrom, zvýšené hodnoty inhibitoru plazminogenového aktivátoru PAI-1, stavy po splenektomii, deficit heparin kofaktoru II, změny v hlavním histokompatibilním systému (HLA).

Netrombotické PE jsou vzácné (tuková, vzduchová, embolie plodovou vodou, cizím materiálem, septická, nádorová) a nejsou předmětem této práce.

**Tabulka 1. Rizikové faktory žilní tromboembolie (dle referencí 1, 7)**

<b>Velké rizikové faktory (odds ratio &gt; 10)</b>
Fraktura dolní končetiny
Hospitalizace pro srdeční selhání nebo fibrilaci/flutter síní (v posledních 3 měsících)
Totální endoprotéza kolenního nebo kyčelního kloubu
Těžké trauma
Velká operace
Infarkt myokardu (v posledních 3 měsících)
Předchozí tromboembolická nemoc
Poranění míchy
<b>Středně významné rizikové faktory (odds ratio 2 – 9)</b>
Artroskopická operace kolene
Autoimunitní onemocnění
Transfuze krve
Přítomnost centrálního žilního katetru
Chemoterapie
Kongestivní srdeční selhání nebo respirační selhání
Hormonální substituční léčba (dle lékové formy), perorální kontraceptiva
In vitro fertilizace
Závažnější infekce (pneumonie, HIV)
Nespecifické záněty střev
Malignity (riziko nejvyšší při metastázách)
Imobilizující cévní mozková příhoda
Puerperium
Přítomnost trombofilních faktorů
Povrchová žilní trombóza
<b>Malé rizikové faktory (odds ratio &lt; 2)</b>
Imobilizace na lůžku > 3 dny
Omezená pohyblivost vlivem sezení (dlouhé cesty autem, zaoceánské lety)
Diabetes mellitus
Hypertenze
Pokročilý věk
Laparoskopické operace (např. cholecystektomie)
Obezita
Těhotenství
Varikózní žíly

### *1.3. Patofyziologie*

Rozsah plicní cévní obstrukce určuje závažnost akutní PE, důležitou roli hraje i předchozí stav srdce a plic, při jejich onemocnění vede i menší rozsah embolie k vyvolání plicní hypertenze. Zvýšené dotížení pravé komory (PK) vede k její dilataci a trikuspidální regurgitaci, zvyšuje se napětí stěny PK s odpovídající neurohumorální odpovědí. Zvyšují se nároky PK na přívod kyslíku, ischemie PK vede ke snížení její kontraktility a jejího výdeje, což negativně ovlivní předtížení levé komory (LK) se snížením srdečního výdeje a systémového krevního tlaku (TK), což způsobí snížení perfuze koronárních tepen zásobujících i PK. V nejzávažnějším případě dojde ke kardiogennímu šoku s možným úmrtím (1). V plicích dochází ke konstrikcí alveolárních ductů a terminálních bronchiolů důsledkem uvolnění histaminu a serotoninu, tím se zvýší odpor dýchacích cest. Ztráta surfaktantu v postižené oblasti vede k atelektázám. Klesá arteriální tenze kyslíku a důsledkem hyperventilace k poklesu arteriální tenze oxidu uhličitého až obrazu respirační alkalózy.

### *1.4. Klinická klasifikace*

Dřívější dělení akutní PE do 3 skupin (masivní, submasivní a malá PE) bylo dle nových doporučených postupů z roku 2008 i 2014 (1) nahrazeno jednodušším členěním do 2 skupin s ohledem na klinickou závažnost a prognózu na základě odhadnuté hospitalizační nebo 30denní mortality na PE:

**1. PE s vysokým rizikem-** přítomnost šoku nebo hypotenze (pokles systolického krevního tlaku <90mmHg nebo pokles systolického tlaku o  $\geq 40$ mmHg po dobu >15minut při vyloučení jiné příčiny jako je hypovolémie, sepse nebo nově vzniká arytmie)

**2. PE bez vysokého rizika-** absence šoku nebo hypotenze dle kritérií výše

### *1.5. Diagnostika*

Symptomy a klinické známky akutní PE nejsou specifické, proto akutní PE patří k nejhůře rozpoznávaným kardiopulmonálním onemocněním. Je nutno na ni v diferenciálně

diagnostické rozvaze především pomýšlet. Klinicko-patologické studie prokazují, že diagnóza nebyla rozpoznána až u 70 % pacientů se sekčně prokázanou PE jako příčinou úmrtí (6). Nejčastěji je přítomna dušnost (85-95% pacientů), bolest na hrudi (nutno vyloučit akutní koronární syndrom, disekci aorty), presynkopa, synkopa, hemoptýza, tachypnoe, tachykardie, cval, zvýšená náplň krčních žil, systolický šelest nad poslechovým místem trikuspidální chlopně, hypotenze, šok. Pomocným faktorem je rozpoznání hluboké žilní trombózy (HŽT), která sama o sobě indikuje zahájení léčby.

Vzhledem ke zmíněné nespecifitě příznaků je v praxi a dle guidelines používáno stanovení klinické předtestové pravděpodobnosti, na základě nálezů získaných klinickou úvahou za použití prediktivních skóre. Nejčastěji je používáno Wellsovo (Tab. 2) nebo ženevské skóre (Tab. 3). Z původního složitějšího členění rizika do 3 skupin (nízké, střední a vysoké) u obou výše zmíněných skórovacích systémů je nyní možné i jednodušší dělení do dvou kategorií (PE pravděpodobná nebo nepravděpodobná) (1). (Tab. 2 a 3)

**Tabulka 2.** Wellsovo skóre (dle referencí 1, 8)

Parametr	Původní verze	Zjednodušená verze
Klinické známky hluboké žilní trombózy	3	1
Jiná diagnóza než PE méně pravděpodobná	3	1
Předchozí PE nebo HŽT	1,5	1
Tepová frekvence $\geq 100/\text{min}$	1,5	1
Imobilizace na $>3$ dny nebo operace v posledních 4 týdnech	1,5	1
Hemoptýza	1	1
Aktivní maligní onemocnění (léčba v posl. 6 měsících nebo paliativní léčba)	1	1
<b>Klinická pravděpodobnost</b>		
Nízká	0 - 1	N/A
Střední	2 - 6	N/A
Vysoká	$\geq 7$	N/A
PE pravděpodobná	0 - 4	0-1
PE nepravděpodobná	$\geq 5$	$\geq 2$

N/A (not applicable) - nelze použít

**Tabulka 3.** Revidované ženevské skóre (dle referencí 1, 9)

Parametry	Původní verze	Zjednodušená verze
Věk nad 65 let	1	1
Předchozí HŽT nebo PE	3	1
Operace nebo zlomenina v posledním měsíci	2	1
Aktivní nádorové onemocnění	2	1
Jednostranná bolest dolní končetiny	3	1
Hemoptýza	2	1
Tepová frekvence 75 – 94/min	3	1
Tepová frekvence $\geq$ 95/min	5	2
Bolest při palpaci hlubokých žil DK nebo otok na jedné DK	4	1
<b>Klinická pravděpodobnost</b>		
Nízká	0 - 3	0 - 1
Střední	4 - 10	2 - 4
Vysoká	$\geq$ 11	$\geq$ 5
PE pravděpodobná	0 - 2	0 - 2
PE nepravděpodobná	$\geq$ 6	$\geq$ 3

DK – dolní končetina

### 1.5.1. D-dimery

Tromboembolická nemoc je spojena s aktivací koagulační kaskády a fibrinolýzy. Působením plazminu na fibrin vznikají D-dimery. Negativní prediktivní hodnota D-dimerů je vysoká, naopak pozitivní prediktivní hodnota je nízká, a tedy pro potvrzení diagnózy PE není jejich stanovení přínosné. Existují různé metody stanovení D-dimerů, enzymová imunoanalýza má senzitivitu  $\geq$ 95% a je možno ji použít k vyloučení PE u pacientů s nízkou nebo střední předtestovou pravděpodobností (10). U starších osob by mohlo zvýšit spolehlivost stanovení D-dimerů použití hraničních hodnot adjustovaných na věk (věk x 10  $\mu$ g/l nad 50 let) (11). Po ukončení antikoagulační léčby může být pozitivita D-dimerů markerem rekurence hluboké žilní trombózy, ale nebyla prokázána korelace mezi reziduálními defekty na perfúzní scintigrafii plic a rekurencí PE (12).

Zvýšené hodnoty markerů myokardiálního poškození (Troponin T nebo I a mozkový natriuretický peptid nebo jeho N-terminální fragment) mají vliv na prognózu onemocnění a budou proto zmíněny v příslušné kapitole o prognóze PE.

### 1.5.2. Elektrokardiografie

EKG může být zcela normální, častým nálezem je tachykardie. U závažnějších forem PE může být obraz přetížení pravé komory (negativní vlny T v prekordiálních svodech V1-V3). Dále je možno nalézt blokádu pravého raménka Tawarova (kompletní nebo nekompletní), hluboké S ve svodu I (někdy II a III), Q a negativní vlnu T ve svodu III, vzácně také P-pulmonale (5). Nález Qr ve svodu V1 a elevace ST ve V1  $\geq 1$ mV je nejen prediktorem diagnózy plicní embolie, ale i dysfunkce PK a klinického průběhu onemocnění (13). Také prodloužení QTc intervalu  $\geq 460$ ms predikuje horší klinický průběh PE a také koreluje s dilatací a systolickou dysfunkcí PK (14).

### 1.5.3. Skiagram hrudníku

Pro diagnózu PE má velmi nízkou specifitu i senzitivitu. Může být zcela normální, ale jeho význam tkví ve vyloučení jiné patologie. Ve studii PIOPED mělo 12% pacientů normální skiagram hrudníku (15). Typickými nálezy pro akutní plicní embolii mohou být: atelektáza, zvětšený hilus, elevace bránice na postižené straně, prominence plicnice, pleurální výpotek, nebo plicní infarkt. Nejčastěji lze nalézt oligémii v určité oblasti plic – Westermarkovo znamení (až ve 46 % případů) (5).

### 1.5.4. Duplexní sonografie žil dolních končetin

Má své opodstatnění, protože tromboemboly z hlubokých žil DKK jsou nejčastějším zdrojem PE. Kompresní žilní ultrasonografie prokazuje hlubokou žilní trombózu DKK u 30-50 % pacientů s PE. Ve studii s použitím venografie byla nalezena až u 70 % pacientů s PE (16, 17).

### 1.5.5. Výpočetní tomografie

První využití výpočetní tomografie (computed tomography – CT) resp. CT angiografie (CTA) ke zobrazení centrální plicní embolie se datuje do roku 1992 (18). Postupně se více zařazovala mezi metody do té doby používané k diagnostice PE – ventilačně-perfúznímu skenu (V/Q skenu) a klasickou katetrizační angiografií plicnice. A s rozvojem multidetektorové CTA (MDCTA) se již stala metodou volby pro zobrazení plicní vaskulatury u nemocných s podezřením na akutní PE. Tyto přístroje jsou již schopny zobrazit plicní tepny

minimálně na segmentální úroveň a mají podobnou přesnost jako katetrizační angiografie (19). Ve studii PIOPED II byla senzitivita 83% a specifita 96% (převážně 4-detektorové přístroje). U pacientů, kteří měli podle Wellsova skóre nízkou nebo střední předtestovou pravděpodobnost PE měla negativní MDCTA vysokou negativní prediktivní hodnotu pro PE (96%, resp. 89%), ale u osob s vysokou pravděpodobností jen 60%. Naproti tomu pozitivní prediktivní hodnota pozitivního nálezu na MDCTA byla u pacientů s vysokou nebo střední klinickou pravděpodobností vysoká (92-96%), ale zase mnohem nižší u pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností (58%) (20). Z toho vyplývá, že negativní MDCTA vylučuje PE u pacientů s nízkou a střední klinickou pravděpodobností. Diagnostická je u pacientů s vysokou a střední pravděpodobností MDCTA prokazující PE na segmentární a nebo vyšší úrovni. Pozitivní prediktivní hodnota je nižší u pacientů s nízkou klinickou pravděpodobností a je nutno zvážit další vyšetření, zvláště pokud jsou emboly přítomny v segmentárních nebo subsegmentárních tepnách (1).

#### 1.5.6. Scintigrafie plic

Ventilačně-perfúzní scintigrafie je používanou a zavedenou diagnostickou metodou. Mezi její výhody patří její bezpečnost (minimum popsanych alergických reakcí, nižší radiační expozice než u CTA). Nálezem typickým pro plicní embolii je takzvaný ventilačně-perfúzní mismatch: Výpadky perfúze s normální ventilací plic. Přednostně ji lze použít u ambulantních pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností PE a normálním nálezem na rentgenovém (RTG) snímku plic, u mladých pacientů, žen, v těhotenství, u pacientů s těžkou alergickou reakcí na kontrastní látku v anamnéze, při renálním selhání, u pacientů s myelomem a paraproteinemií (21). Při použití monoplanární kamery má vyšetření pro diagnózu PE senzitivitu 76% a specifitu 85%, při použití single photon emission computed tomography (SPECT) 97%, resp. 91% (22). Důležitou roli hraje i popis nálezů V/Q skenu. Dříve bylo dle kritérií v PIOPED studii používáno dělení na normální, nízkou, střední a vysokou pravděpodobnost PE. Toto dělení může vést k problematické interpretaci a nepochopení mezi klinikem a lékařem popisujícím nález V/Q skenu s konsekvencemi v nesprávné léčbě (23). Upřednostňována je nyní klasifikace: normální nález (vylučující diagnózu PE), sken s vysokou pravděpodobností (nález potvrzující PE) a nedagnostický sken. Dle multicentrické randomizované studie s porovnáním CTA a V/Q skenu lze u pacientů s normálním perfúzním skenem antikoagulaci vysadit (24).



### 1.5.7. Plicní angiografie

Klasická angiografie plicnice patřila desetiletí ke zlatému standardu diagnostiky PE. Nyní je vzhledem ke srovnatelné kvalitě zobrazení nahrazována MDCTA. Digitální subtrakční angiografie (DSA) využívá menšího množství kontrastu a má výbornou kvalitu zobrazení i periferních větví plicnice ve srovnání s klasickou angiografií. Plicní angiografie je nejčastěji používána při provádění perkutánní mechanické trombektomie a na některých pracovištích využívána k diagnostice chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH).

### 1.5.8. Magnetická rezonanční angiografie

Tato technika, ač je slibná, je zatím využívána v klinických studiích a není zatím pro klinickou praxi určena.

### 1.5.9. Echokardiografie

Echokardiografie je v diagnostice PE metodou pomocnou, její úloha spočívá zejména v posouzení velikosti a funkce pravostranných oddílů, tíži plicní hypertenze (25-29), ev. detekuje přítomnost tranzientních trombů v pravostranných oddílech nebo potvrdí patentní foramen ovale (PFO) resp. jinou zkratovou vadu s rizikem paradoxní embolie (28), a vyloučí jiné akutní onemocnění. Podrobný popis parametrů velikosti a funkce pravostranných oddílů včetně rozhodovacích mezí je uveden v samostatné kapitole. Negativní prediktivní hodnota echokardiografie je u normotenzních pacientů s nízkou nebo střední předtestovou pravděpodobností PE jen 40-50%, provedení echokardiografie není u těchto pacientů doporučeno. Naopak u hemodynamicky nestabilních pacientů (v šoku nebo s hypotenzí) a při nedostupnosti CTA nebo z důvodu tak těžké nestability pacienta, že ji nemůže podstoupit, je echokardiografie indikovaná. Při nepřítomnosti echokardiografických známek přetížení nebo dysfunkce PK vylučuje PE jako příčinu hemodynamické nestability (1). Přítomnost mobilních trombů v pravostranných oddílech je závažným příznakem, který prakticky potvrzuje diagnózu PE a je zvýšena s dysfunkcí PK a vysokou časnou mortalitou (30, 31). Jícnová echokardiografie je využívána u hemodynamicky nestabilních pacientů k detekci trombů v oblasti kmene plicnice nebo hlavních větví (32), má také význam v průkazu PFO a trombů zaklíněných v PFO nebo defektu síňového septa.

V neposlední řadě echokardiografie přináší i prognostickou informaci, a to v krátkodobém i delším časovém horizontu, jak bude uvedeno dále.

## ***1.6. Diagnostika a riziková stratifikace***

### **1.6.1. Strategie diagnostiky**

Diagnostická rozvaha vychází z klinického podezření na PE, jak bylo uvedeno výše a přítomnost nebo absenci šoku či hypotenze. Ve skupině pacientů se šokem nebo hypotenzí hraje zásadní úlohu echokardiografie s potvrzením nebo vyloučením přetížení PK. Pokud je pacient schopen podstoupit CTA a tato je dostupná, tak je metodou volby. CTA je také indikována k potvrzení diagnózy PE při echokardiografickém průkazu přetížení PK a je-li pacient hemodynamicky stabilní. Ve skupině pacientů bez šoku či hypotenze při nízké nebo střední klinické pravděpodobnosti je odebírán D-dimer, při jeho pozitivitě, pak provedení CTA, při negativitě je PE vyloučena. Při vysoké předtestové pravděpodobnosti je indikována CTA. Na pracovištích se snadno dostupnou V/Q scintigrafií je tato indikována zejména u pacientů se zvýšenými D-dimery a kontraindikací CTA (2).

### **1.6.2. Diferenciální diagnostika**

Náhlý nebo i pozvolný vznik dušnosti může doprovázet řadu plicních a kardiálních onemocnění. Dušnost bývá základním symptomem srdečního selhání, které může být chronické nebo akutní, např. při infarktu myokardu, na který je nutno pomyslet při náhle vzniklé bolesti na hrudi. Také je nutno vyloučit disekci hrudní aorty. Z plicních onemocnění připadá v úvahu bronchopneumonie, exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), bronchiálního astmatu.

### **1.6.3. Prognóza a riziková stratifikace**

Vzhledem k vysoké mortalitě závažných forem PE byla vždy snaha o nalezení prognostických markerů a účelné iniciační rizikové stratifikace s ohledem na klinický průběh PE a její prognózu. Dle registru ICOPER byla mortalita pacientů s kardiogenním šokem v akutní fázi PE 25%, naproti tomu hemodynamicky stabilní pacienti měli mortalitu do 5%. Po vyloučení 61 pacientů, u kterých byla PE stanovena pitvou, byla 3měsíční mortalita 15%. Jako

signifikantní prognostické faktory byly stanoveny: věk nad 70 let, nádorové onemocnění, CHOPN, městnavé srdeční selhání, hypotenze, tachypnoe, hypokineza PK (33). V souvislosti s prognózou byla zkoumána i řada elektrokardiografických parametrů jako je délka QTc intervalu. Pacienti s prodlouženým QTc měli horší klinický průběh (14). Přítomnost Qr ve svodu V1 predikuje dysfunkci PK a horší klinický průběh (13). Byly nalezeny i pohlavní rozdíly zejména v klinickém průběhu a komplikacích PE. Dle analýzy amerických autorů u hospitalizovaných pro akutní PE v letech 2001 až 2013 byla mortalita, potřeba transfuze a výskyt šoku vyšší u žen než u mužů, naproti tomu náklady na hospitalizaci byly vyšší u mužů (34). V retrospektivním registru italských autorů však byla nalezena vyšší mortalita u mužů, u žen byl vyšší výskyt dysfunkce PK a přítomno více krvácivých příhod (35).

K rizikové stratifikaci jsou dle nejnovějších doporučených postupů využívány klinické známky závažnosti PE, ukazatelé dysfunkce PK na zobrazovacích metodách a laboratorní markery dysfunkce a poškození myokardu PK.

- **Klinické známky:** používán je skórovací systém PESI (Pulmonary Embolism Severity Index- index závažnosti PE) a jeho zjednodušená verze sPESI (Tab. 4).

**Tabulka 4.** Původní a zjednodušená verze PESI (dle reference 1)

Parametr	Původní verze	Zjednodušená verze
Věk	Věk v letech	1 (> 80 let)
Změněný duševní stav	60	-
Nádorové onemocnění	30	1
Systolický krevní tlak < 100mmHg	30	1
Srdeční frekvence ≥ 110/min	20	1
Dechová frekvence > 30 dechů/min	20	-
Tělesná teplota < 36°C	20	-
Arteriální saturace oxyhemoglobinu < 90%	20	1
Mužské pohlaví	10	-
Chronické srdeční selhání	10	1
Chronické onemocnění plic	10	

### **Míra rizika (součet bodů podle tabulky):**

#### **Původní verze PESI:**

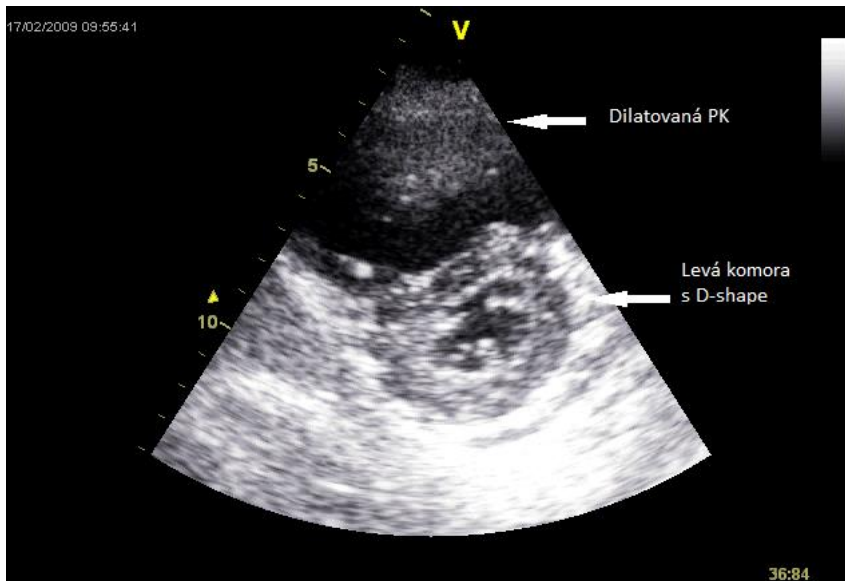
Třída I:	≤ 65 bodů	Velmi nízké 30denní riziko úmrtí (0 – 1,6%)
Třída II:	66 -85 bodů	Nízké 30denní riziko úmrtí (1,7 – 3,5%)
Třída III:	86 - 105 bodů	Středně vysoké 30denní riziko úmrtí (3,2 – 7,1%)
Třída IV:	106 – 125 bodů	Vysoké 30denní riziko úmrtí (4,0 – 11,4%)
Třída V:	≥ 125 bodů	Velmi vysoké 30denní riziko úmrtí (10,0 – 24,5%)

#### **Zjednodušená verze (sPESI):**

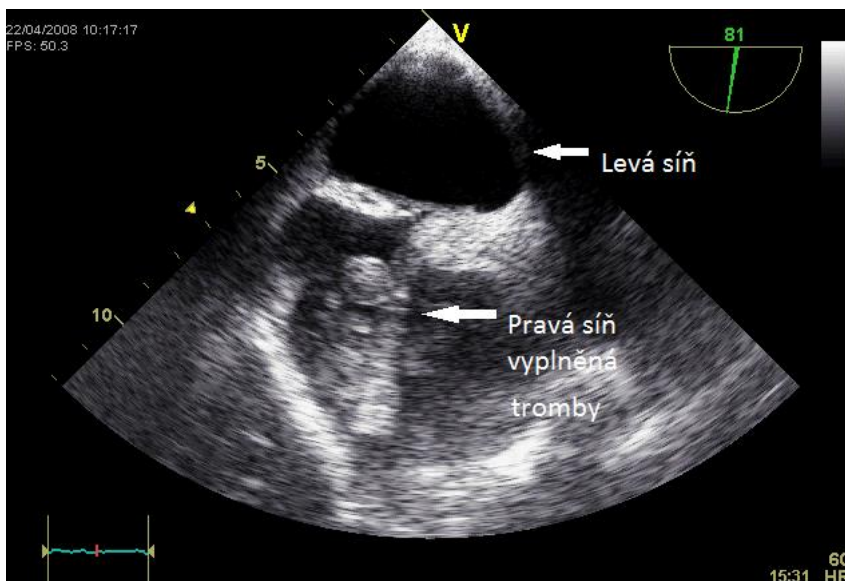
0 bodů	30denní riziko úmrtí 1,0%
≥ 1bod	30denní riziko úmrtí 10,9%

- **Známky dilatace a dysfunkce PK** (zobrazení pomocí echokardiografie nebo alternativně rozměry a objemy PK při CTA): k nálezům používaným ke stratifikaci rizika patří dilatace PK (36), zvýšený poměr rozměrů PK/LK (36, 37), hypokineza volné stěny PK (33, 38), vyklenování interventrikulárního septa do LK (D-shape=LK má tvar písmene D), zvýšená rychlost trikuspidálního regurgitačního proudu, zvýšený systolický tlak v PK, zvýšený tlak v pravé síni evidovaný jako dilatace dolní duté žíly a její snížené kolabování s inspirací, snížená hodnota exkurze laterální části trikuspidálního anulu (TAPSE), McConnellovo znamení (hypokineza bazálního a středního segmentu volné stěny PK se zachovalou kontraktilitou apexu), nebo kombinace parametrů (39-41). Přítomnost PFO s pravo-levým zkratem zvyšuje riziko systémové embolizace a je důležitým prediktorem nepříznivého průběhu a zvýšené mortality (42), stejně jako přítomnost volných trombů v pravostranných oddílech, jak bylo již zmíněno výše (dle registru ICOPER mortalita až 45%). MDCTA může jako vedlejší nález při provádění angiografie plicnice také zjistit jako doplňující vedlejší nález dilataci PK.

**Obrázek 1.** TTE, D-shape levé komory při útlaku dilatovanou PK



**Obrázek 2.** TEE, tromby v pravé síni



- **Laboratorní markery dysfunkce a poškození PK:** Mozkový natriuretický peptid (brain natriuretic peptide - BNP) a jeho N-terminální fragment (NT-proBNP) jsou vylučovány především kardiomyocyty při přetížení srdečních komor, v případě akutní PE s přetížením pravostranných oddílů zejména komory pravé a byly tedy zkoumány jako ukazatelé dysfunkce PK. Mají diuretické a vasodilatační účinky. Ve studiích i praxi je častěji využíván NT-proBNP. Z metaanalýzy 13 studií vyplývá, že jeho zvýšená hodnota predikuje komplikovanější průběh PE (23%) a vyšší 30denní mortalitu (až 10%) (43). Ve studiích

s normotenzními pacienty s PE byla hledána cut-off hodnota, která predikuje příznivý nebo naopak nepříznivý průběh onemocnění. Byla zkoumána hodnota 300, 500, 600, 1000 pg/mL jako prediktor horšího klinického průběhu nebo zvýšené mortality (44-48). Pozitivní prediktivní hodnota je nízká, ale negativní prediktivní hodnota je velmi užitečná v identifikaci normotenzních pacientů s dobrým klinickým průběhem a možností zkrácení hospitalizace nebo ambulantní léčby PE (44, 45). Je doporučeno současně s laboratorními markery hodnotit i echokardiografii, ale dle švýcarského registru pacientů s akutní PE byly laboratorní ukazatele odebrány u 2/3 pacientů, a to spíše vyššího věku a zřídka hodnoceny v kombinaci s echokardiografií (49).

Srdeční troponiny T a I jsou komponentami kontraktálního aparátu srdce a jejich detekce v plazmě ukazuje na poškození myokardu (nekróza kardiomyocytů). Při pitvě pacientů, kteří zemřeli na akutní plicní embolii, byl popsán infarkt pravé komory při normální průchodnosti koronárních tepen (50). Oba srdeční troponiny byly zkoumány jak prediktory horšího klinického průběhu a mortality, zejména u normotenzních pacientů (44, 47, 51, 52). Nejoptimálnější doba odběru troponinu I byla 8. hodina od přijetí pacienta na oddělení, která zaručovala největší přínos takto odebraného markeru vyloučením jeho falešné negativity (53). Největší význam troponinů je v jeho negativní prediktivní hodnotě.

Prognostickou úlohu hraje i samotný D-dimer, jehož vysoké hodnoty byly spojeny s vyšší mortalitou, zatímco nízké hodnoty měly dobrou negativní prediktivní hodnotu pro 3měsíční mortalitu (54).

#### 1.6.4. Strategie stanovení prognózy a léčby

Zatímco stratifikace pacientů s akutní PE do skupin s vysokým a nebo naopak s nízkým rizikem je většinou jasná a vyplývá z ní buď potřeba agresivní reperfuční léčby, resp. u druhé skupiny možnost ambulantní léčby, je zde ještě středně riziková kohorta pacientů v PESI klasifikaci III-IV, nebo sPESI  $\geq 1$ . Právě u těchto pacientů je vhodné využití výše uvedených laboratorních a echokardiografických markerů a rozdělení této skupiny na pacienty s nižším středním rizikem nebo vyšším středním rizikem, u kterých je pak zvažována rescue reperfuční léčba, jak bude uvedeno dále (1).

## 1.7. Léčba

### 1.7.1. Podpůrná léčba v akutní fázi

U pacientů, kteří mají normální hodnoty TK a nízký srdeční výdej (CO- cardiac output), je možno použít dopamin nebo dobutamin, který zvýší minutový výdej bez vlivu na systémový krevní tlak, tepovou frekvenci nebo tlak v plicnici. U pacientů s hypotenzí se používá standardně noradrenalin. U oběhově kompromitovaných pacientů může vést neagresivní volumová expanze (cca 500 ml tekutin) k hemodynamickému zlepšení. Při hyposaturaci je na místě oxygenoterapie. Pokud je nutná umělá plicní ventilace (UPV), je nutno se vyhnout zvýšení nitrohrudních tlaků, proto je zapotřebí použít režimy s nízkými dechovými objemy (do 6ml/kg hmotnosti pacienta) a opatrnosti při nastavování pozitivního endexpiračního tlaku (PEEP). Jen málo zkušeností je s použitím inhalace oxidu dusnatého nebo intravenózním podáním levosimendanu nebo napojením na mimotělní oběh (ECMO) (55).

U pacientů se současnou HŽT dolních končetin je součástí léčby přikládání kompresních bandáží nebo zdravotních punčoch (kompresní třída I u ležících pacientů, kompresní třída II u chodících). Jejich význam tkví především v prevenci rozvoje posttrombotického syndromu s projevy chronické žilní insuficience. Dřívější přísná imobilizace v úvodu onemocnění již není vyžadována, naopak se doporučuje časná mobilizace s kompresí DKK.

### 1.7.2. Antikoagulační léčba

#### **Nefrakcionovaný heparin (UFH)**

U všech pacientů s prokázanou PE je indikována antikoagulační léčba. Její zahájení by nemělo být odkládáno a je doporučeno ji nasadit ještě před definitivním potvrzením diagnózy, zvláště u pacientů s vysokým rizikem je nutno co nejčasnější nasazení nefrakcionovaného heparinu, protože je současně indikována trombolytická léčba. Dle doporučení ACCP se podává úvodní bolus heparinu 80j/kg hmotnosti s následnou kontinuální infuzí 18j/kg/hod intravenózně. Kontroly se provádějí odběrem aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT), odběry se opakují co 6 hodin. V dnešní době se dává přednost léčbě nízkomolekulárními hepariny (56). UFH je indikován při podání trombolýzy,

u pacientů s clearance kreatininu pod 30ml/min nebo u výrazně obézních pacientů. K nevýhodám patří nutnost kontinuálního podávání, častá monitorace a riziko rozvoje heparinem indukované trombocytopenie (HIT), proto je nutno opakovaně kontrolovat krevní obraz. Jeho účinek je možno vyvázet protaminsulfátem.

### **Nízkomolekulární hepariny (LMWH)**

Léčba hemodynamicky stabilních pacientů s plicní embolií pomocí LMWH je stejně účinná jako použití UFH (56) a je v současné době léčbou volby. LMWH schválené pro léčbu plicní embolie jsou: enoxaparin, dalteparin, nadroparin (s možností dávkování jednou nebo dvakrát denně) a tinzaparin (dávkování jedenkrát denně). Výhodou je subkutánní aplikace, jednodušší podávání bez nutnosti pravidelné kontroly účinnosti (výjimkou jsou těhotné, pacienti s renální insuficiencí, děti a obézní pacienti) a menší riziko HIT. Monitorace se provádí stanovením aktivity anti-Xa za 4 hodiny od subkutánní aplikace, terapeutické rozmezí je 0,6-1,0 IU/ml při dávkování 2x denně a 1,0-1,2 IU/ml při jedné denní dávce.

Fondaparinux (pentasacharid) je přímý inhibitor faktoru anti-Xa a je také schválen pro léčbu plicní embolie, podává se subkutánně jedenkrát denně. Nebyly po něm popsány případy HIT. Jeho podání je kontraindikováno při těžké renální insuficienci (clearance kreatininu <30 mL/min) a redukce dávky je nutná při clearance kreatininu 30-50ml/min.

### **Antagonisté vitamínu K (VKA)**

Nejpoužívanější je warfarin s více než 50letou historií. Léčba se nasazuje co nejdříve, nejlépe již s nasazením parenterálních antikoagulancií (UFH, LMWH nebo fondaparinux), která podáváme po dobu minimálně 5 dnů. Iničiální dávka warfarinu je 10mg (u pacientů mladších 60 let a bez dalších komorbidit), poté adjustujeme dle hodnoty INR (International Normalized Ratio), jehož hodnota by měla být mezi 2,0-3,0. Parenterální antikoagulaci vysadíme nejdříve tehdy, když hodnota INR dosáhne hodnoty  $\geq 2,0$  ve dvou po sobě následujících dnech.

### **Nová perorální antikoagulancia (NOAC)**

Všechna nová perorální antikoagulancia mají schválené podání u akutní PE a dle studií prokázanou účinnost (nejsou horší než VKA) a spíše menší riziko závažných krvácení než VKA. V současné době jsou v EU pro léčbu schváleny tyto tři molekuly: dabigatran (reverzibilní



přímý inhibitor trombinu, studie RE-COVER a RE-COVER II), rivaroxaban (přímý inhibitor faktoru Xa, studie EINSTEIN-DVT a EINSTEIN-PE), apixaban (přímý inhibitor faktoru Xa, studie AMPLIFY). Ve schvalovacím řízení je ještě edoxaban (přímý inhibitor faktoru Xa, studie Hokusai-VTE). Limitacemi studií bylo malé množství pacientů s malignitami a poměrně nízký věk probandů, přesto se NOAC jeví jako účinná a bezpečná alternativa standardní terapie VKA. Nespornou výhodou je jednoduché dávkování bez nutnosti rutinních kontrol antikoagulačního účinku. Opatrnost je nutná u pacientů s renální insuficiencí, kde je potřeba redukovat dávku, při clearance pod 15mL/min je podání kontraindikováno. Idarucizumab (monoklonální protilátka) je prvním schváleným antidotem pro dabigatran (studie RE-VERSE AD). Další antidota jsou testována v klinických studiích.

### **Délka antikoagulační léčby**

Základním úkolem antikoagulační léčby je zamezit rekurenci tromboembolické nemoci (TEN). Většina studií je zaměřena na pacienty s HŽT s nebo bez PE, jen jedna studie je cílena na pacienty pouze s PE. Jejich závěry lze shrnout do třech bodů: 1. Pacienti s PE by měli být léčeni antikoagulační léčbou alespoň 3 měsíce. 2. Po vysazení antikoagulační léčby je riziko rekurence TEN stejné jako při vysazení po 6 nebo 12 měsících užívání. 3. Dlouhodobá antikoagulace redukuje riziko rekurence TEN o 90%, ale tento pozitivní efekt je vykoupěn  $\geq 1\%$  jednoročním rizikem závažného krvácení. Aktivní nádorové onemocnění je hlavním rizikovým faktorem opakování TEN, roční riziko je až 20% od první příhody. Dle randomizované studie bylo podávání LMWH (konkrétně dalteparinu) v prvních 6 měsících účinnější než warfarin v recidivě PE. Nejsou jednoznačná data o delším použití antikoagulace (LMWH nebo VKA), ale měla by být podávána po dobu aktivity nádorového onemocnění. U pacientů bez nádorového onemocnění je po první epizodě PE s provokačními faktory 2,5% jednoroční riziko recidivy a u pacientů bez provokujících faktorů 4,5% za rok po vysazení antikoagulace. Podobné je riziko HŽT. Mezi provokující (většinou dočasné) rizikové faktory řadíme chirurgický výkon, trauma, imobilizaci, těhotenství, užívání perorálních kontraceptiv nebo hormonální substituční léčby. Délka antikoagulace je tedy pro pacienty s provokujícími faktory 3 měsíce, není vhodná delší léčba, zejména když byly tyto faktory eliminovány nebo odezněly. Hodnocení rizika u neprovokované PE je složitější, mohou být nápomocné některé rizikové situace, jako je recidivující PE, antifosfolipidový syndrom, vrozená trombofilie, reziduální trombóza v proximálních žilách, perzistující dysfunkce PK při propuštění.

Dlouhodobá antikoagulace je indikována po první neprovokované epizodě TEN u pacientů s deficitní proteinů C, S, při přítomnosti lupus antikoagulans, s homozygotní formou mutace faktoru V Leiden a genu pro protrombin. Vždy je potřeba zvažovat i riziko krvácení. Není stanoveno jednotné rizikové skóre, ale opatrnosti a důkladné zvážení léčby je potřeba u starších 75 let, po předchozí CMP (hemoragické nebo ischemické), po předchozím krvácení do gastrointestinálního traktu, při renální nebo jaterní onemocnění, jiném závažném akutním nebo chronickým onemocnění, pokud je neoptimální hladina antikoagulace nebo nemožnost pravidelných kontrol hladiny účinnosti, při souběžné protidestičkové léčbě (které se pokud možno vyhnout). Je nutno rozlišovat mezi pojmy dlouhodobá a doživotní léčba. Dlouhodobá léčba znamená pravidelně vyhodnocovat profit z prolongovaného užívání vs. rizika krvácení (1).

Nová antikoagulancia byla také hodnocena ve studiích s prodlouženým podáváním. 1/3 pacientů měla PE, 2/3 HŽT bez klinicky zjevné PE. Dabigatran byl hodnocen ve studii RE-SONATE (superiorita, proti placebo, 6 měsíců) a RE-MEDY (non-inferiorita, proti warfarinu, 18-36 měsíců), rivaroxaban ve studii EINSTEIN Ext (superiorita, proti placebo, 12 měsíců) a apixaban ve studii AMPLIFY Ext (superiorita, proti placebo,  $\geq 24$  měsíců). Prokázaly, že NOAC jsou stejně účinné a zřejmě bezpečnější než VKA. Riziko recidivy TEN po vysazení antikoagulace by mohlo snížit podávání acetylsalicylové kyseliny (ASA), studie WARFASA, ASPIRE (1).

### 1.7.3. Trombolytická terapie

Základem léčby akutní PE je odstranění obstrukce v plicním arteriálním řečišti. Při léčbě trombolytiky (TL) je uvolnění obstrukce významně větší než při léčbě heparinem. Dosažení rychlého snížení přetížení PK může být rozhodující u hemodynamicky nestabilních pacientů. Z pacientů, kteří na akutní PE zemřou, jich 2/3 zmirají během prvních dvou hodin, proto je trombolýza indikována u pacientů v kardiogenním šoku, pravostranném srdečním selhání nebo u hypotenzních nemocných (57). Ve srovnání s úmrtím na akutní STEMI v éře vybudované sítě katetizačních laboratoří (5-10%) je mortalita na plicní embolii u závažných forem až 65% (celkově 18-65%) a centralizovaná péče o tyto pacienty není nijak zavedena (58). Výhodami trombolytické terapie je snížení mortality odstraněním pravostranného srdečního selhání, zabrání recidivám PE, při systémovém podání odstraní také tromby v žilách DKK, zlepšuje kvalitu života snížením výskytu CTEPH. Mezi nevýhody patří riziko

závažných krvácení, může způsobit recidivy PE uvolněním žilních trombů. Kontraindikace podání TL dělíme na absolutní a relativní (Tab. 5), ale při život ohrožující nebo vysoce rizikové PE se většina kontraindikací považuje za relativní. K dispozici jsou 3 trombolytika: streptokináza, urokináza a altepláza - rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu (rtPA), který je v současné době nejvíce používán. Na rozdíl od streptokinázy nevytváří po podání antigenní produkty s rizikem rozvoje alergické reakce. Ve studiích byly testovány ještě retepláza, desmotepláza a tenektepláza, ale tato nová trombolytika zatím nemají schválení pro léčbu PE.

**Tabulka 1.** Relativní a absolutní kontraindikace podání TL

<b>Absolutní kontraindikace</b>
- Hemoragická CMP nebo CMP neznámé etiologie kdykoli v minulosti
- Ischemická CMP v předchozích 6 měsících
- Poškození centrální nervové soustavy nebo novotvar
- Těžké trauma/operace/poranění hlavy v předchozích 3 týdnech
- Krvácení do zažívacího traktu v posledním měsíci
- Známé riziko krvácení
<b>Relativní kontraindikace</b>
- Transitorní ischemická ataka v předchozích 6 měsících
- Perorální antikoagulační léčba
- Těhotenství nebo období 1. týdne po porodu
- Nestlačitelná místa vpichu
- Traumatická resuscitace
- Refrakterní hypertenze (TKs > 180 mmHg)
- Pokročilé onemocnění jater
- Infekční endokarditida
- Aktivní peptický vřed

*CMP - cévní mozková příhoda*

V současné době jsou upřednostňovány režimy krátkodobého podání během 2 hodin, před dřívějším 12-24 hodinovým podáváním. Altepláza se podává jako bolus 10mg intravenózně během 1–2 minut s následnou infuzí 90mg kontinuálně během 2 hodin. Při relativní kontraindikaci TL je možné podání redukované dávky rtPA 0,6mg/kg během 15 minut. Infuze UFH musí být zastavena před podáním streptokinázy a urokinázy, ale podání

heparinu pokračuje při během podávání rtPA. Největší benefit z podání TL je v prvních 48 hodinách od vzniku příznaků akutní PE, ale je možno ji podat i u pacientů se symptomy trvajících až 14 dnů.

Zatímco u pacientů s vysoce rizikovou plicní embolií bylo podání TL jasné, tak velkým předmětem nejasností a sporů bylo podání TL u hemodynamicky stabilních pacientů. Byla provedena řada studií (59), mezi nejznámější patří studie PEITHO s tenekteplázou. Šlo o multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii porovnávající podání tenekteplázy + UFH proti placebo + UFH. Kombinovaný endpoint zahrnoval mortalitu a zhroucení oběhu během 7 dnů a významně se snížil u pacientů léčených tenekteplázou. Výskyt hemoragické CMP byl zaznamenán u 2% aktivně léčených, což odpovídá souhrnné analýze studií, kde bylo riziko intrakraniálního krvácení 1,8-2,2% (60). Určitou alternativou může být lokální podání trombolytika lokálně pomocí katetru s postranními otvory, zavedeného do místa uzávěru a tím dosažení vyšších koncentrací účinné látky přímo v místě trombu (61).

#### 1.7.4. Chirurgická embolektomie

V centrech s kardiochirurgickým zázemím v rámci multidisciplinárních týmů je chirurgická embolektomie terapeutickou modalitou pro pacienty s kontraindikacemi nebo selháním TL. Poprvé byla neúspěšně provedena v roce 1908 Friedrichem Trendelenburgem v Německu, ale první úspěšnou embolektomii provedl jeho žák německý chirurg Martin Kirschner v roce 1924 (62). Výkon spočívá v incizi větví plicnice a odstranění trombů až na segmentální úroveň pod přímou kontrolou zraku. Předoperačně podaná TL zvyšuje riziko krvácení, ale není kontraindikací embolektomie. Mortalita výkonu se pohybuje mezi 6-8%. Ve studii porovnávající podání systémové trombolýzy a chirurgické embolektomie byl třetí den ve skupině léčené chirurgicky větší pokles dilatace PK a pokles PASP a trend k nižší mortalitě. (63) U pacientů s akutní centrální PE v pooperačním období, a tedy kontraindikovaným podáním trombolýzy byly prokázány výborné míry přežití v 6 měsících, 1 a 3 letech od zákroku (64).

### 1.7.5. Katetrizační mechanická trombektomie

Je určena pro pacienty s absolutní kontraindikací systémové trombolýzy a nevhodných k chirurgické embolektomii. Principem je odstranění trombů z proximálních větví nebo jejich fragmentace intervenční perkutánní technikou, což vede k restituci funkce PK. Mezi používané techniky patří mechanická fragmentace trombu „pigtail“ katetrem nebo balonkovým katetrem, reolytická trombektomie hydrodynamickým katetrem, aspirační nebo rotační trombektomie. Možná je také lokální instilace trombololytika po provedení katéetrové fragmentace s velmi dobrými výsledky, poklesem PASP, zlepšením systolické funkce PK a vzestupem saturace (61, 65) a zejména minimalizací rizika velkých krvácení oproti systémovému podání TL (66).

### 1.7.6. Kavální filtry

Umísťují se do dolní duté žíly, většinou infrarenálně, pokud je prokázán trombus ve vyústění renálních žil, tak také suprarenálně. Mohou být permanentní nebo dočasné. Dle klinických studií neexistují žádné důkazy pro rutinní použití kaválních filtrů (67). Jejich zavedení je indikováno ve specifických situacích, jako je absolutní kontraindikace antikoagulační léčby (např. stavy po operacích, zejména neurochirurgických, při závažném krvácení v průběhu antikoagulace), při recidivách PE při účinně vedené antikoagulační léčbě, nebo u gravidních žen s rozsáhlou trombózou v posledních týdnech před porodem (62).

### 1.7.7. Léčebné postupy

#### **Vysoce riziková plicní embolie (šok nebo hypotenze)**

U této skupiny je velké riziko úmrtí, zejména v prvních hodinách od přijetí, doporučena je monitorace vitálních funkcí na jednotce intenzivní péče (JIP), hemodynamická a respirační podpora, iniciační nasazení infuze UFH. Je indikována časná reperfuční trombolytická léčba, při její kontraindikaci pak chirurgická, ev. katetrizační embolektomie.

Nízce nebo středně riziková plicní embolie (bez přítomnosti šoku nebo hypotenze)

Léčbou volby je nasazení LMWH nebo fondaparinuxu v dávkách dle hmotnosti pacienta. Po potvrzení diagnózy PE je nutná riziková stratifikace nejlépe dle validovaného klinického skóre PESI nebo sPESI (Tab. 4).

**Nízce rizikovní pacienti** se skóre PESI ve třídě I nebo II nebo sPESI 0 mohou být kandidáty časného propuštění nebo ambulantní léčby, pokud je zajištěna compliance pacienta, spolupráce rodiny a dobré sociální zázemí. Byla provedena řada studií s různými zařazovacími kritérii a rizikovou klasifikací pro domácí léčbu (68, 69). Z metaanalýzy studií vyplývá velmi nízká mortalita, rekurence TEN nebo výskyt závažného krvácení ambulantně nebo časně propuštěných pacientů a příliš se neliší od hospitalizovaných nemocných (70). Ostatní pacienti by měli absolvovat echokardiografické vyšetření k ozřejmění dilatace nebo dysfunkce PK (ev. CTA poskytne informaci o dilataci PK) a odebraný troponin. Při pozitivitě minimálně jednoho z těchto markerů je řadíme do skupiny s *vyšším středním rizikem*, tito pacienti by měli být pečlivě monitorováni a zvážena záchranná (rescue) reperfuční léčba v případě nelepšení příznaků nebo i náznacích hemodynamické nestability. Nápomocný může být i výše zmíněný BNP nebo NTproBNP.

Normotenzní pacienti se skóre PESI ve třídě III nebo sPESI minimálně 1 bez nálezu dysfunkce PK a s negativním troponinem řadíme do skupiny s *nižším středním rizikem*, u nichž je indikována antikoagulační léčba a nejsou důkazy pro profit z reperfuční léčby.

### **1.8. Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH)**

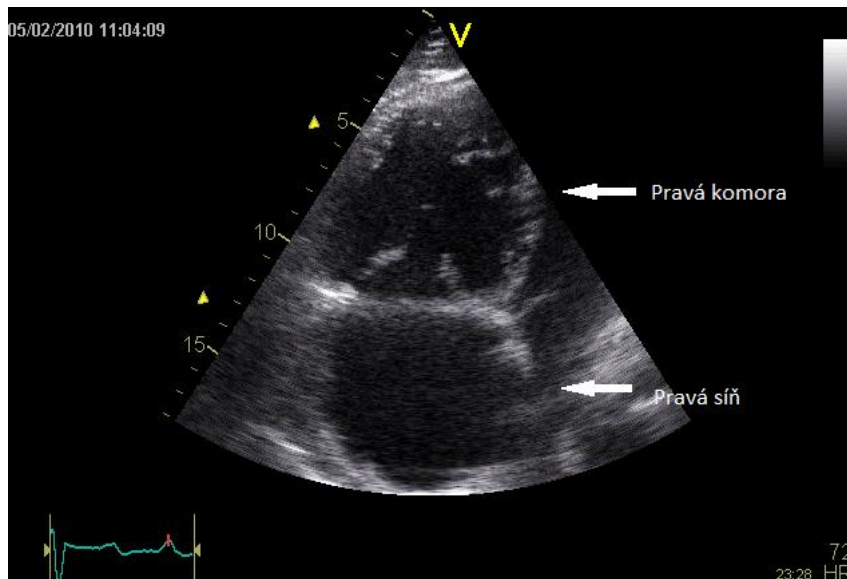
CTEPH je onemocnění charakterizované chronickou obstrukcí plicních tepen, přesná prevalence a roční incidence není známá. Je považována za pozdní komplikaci PE, dle různých studií je její výskyt v rozmezí 0,1 – 9,1% ve 2 letém sledování nemocných po PE (71-73). Až ve 40% případů se CTEPH může vyvinout bez předchozí diagnostikované PE (74), což může svědčit pro předchozí asymptomatické nebo nediodagnostikované PE. Přesto je CTEPH podle dostupné evidence primárně způsobena předchozí TEN, v patogenezi se uplatňuje nedostatečná úroveň antikoagulace, velká masa trombů, reziduální tromby nebo rekurence PE. Vyšší incidenci CTEPH je patrná po předchozí splenektomii, u pacientů s nespecifickými střevními záněty, chronickou osteomyelitidou. Onemocnění postihuje i periferní větve, má se za to, že se na jejich postižení podílí možný zánět, hypoxie nebo vysoký průtok dosud nepostiženými cévami, z čehož někdy vyplývá neuspokojivý klinický výsledek po endarterektomii plicnice.

Diagnostika tohoto onemocnění je v časných stadiích problematická, příznaky jsou v úvodu nespecifické, známky pravostranného srdečního selhání patří již k projevům

pokročilého stavu. Symptomy napodobují PE nebo idiopatickou plicní arteriální hypertenzi. Základem pro diagnózu CTEPH je perzistující střední tlak v plicnici  $\geq 25$  mmHg a tlak v zaklínění  $\leq 15$  mmHg a minimálně jeden defekt na perfúzním skenu plic nebo obstrukce plicní arterie na MDCT angiografii nebo klasické angiografii. K potvrzení diagnózy potřeba předcházející 3 měsíční antikoagulace.

Endarterektomie plicnice je léčbou volby. Její provedení je vyhrazeno expertním centřům se zkušeností s tímto výkonem. Ve většině případů přináší úlevu od symptomů a úpravu hemodynamických parametrů. Velmi špatnou prognózu mají pacienti, kteří nepodstoupí endarterektomii nebo mají perzistující plicní hypertenzi po provedeném výkonu. Medikamentózní terapie zahrnuje doživotní antikoagulaci, diuretika, ev. podání kyslíku. Ze specifických léků používaných k léčbě plicní hypertenze má data pouze riociguát (perorálně podávaný stimulant guanylát-cyklázy). Jeho podání je vyhrazeno pro inoperabilní pacienty nebo nemocné s perzistující plicní hypertenzí po provedené endarterektomii plicnice.

**Obrázek 3.** TTE, dilatace pravostranných oddílů při CTEPH



## 2. Patentní foramen ovale

### 2.1. Poznámky k anatomii mezisíňového septa

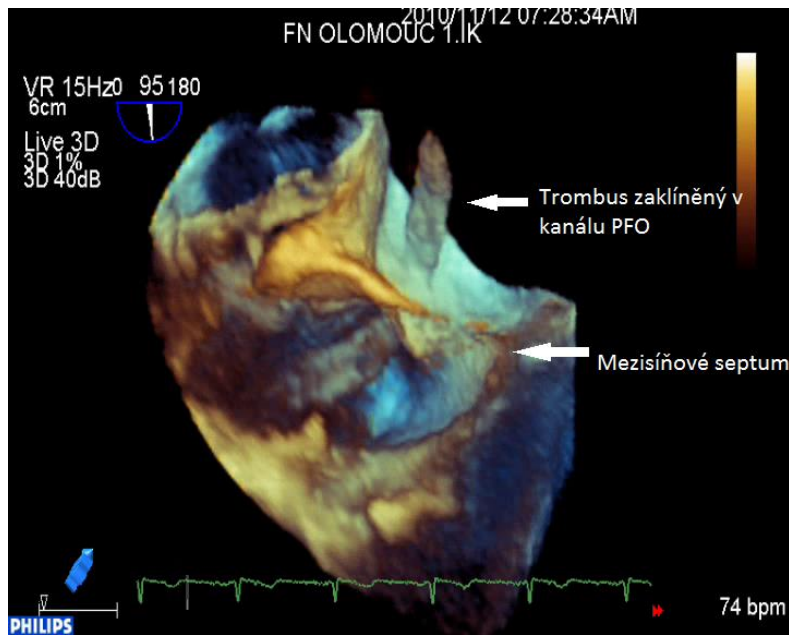
PFO není považováno za pravý defekt mezisíňové přepážky, protože zde nechybí septální tkáň, ale jde o separaci mezi septum primum a septum secundum s různě dlouhým tunelem v průměru kolem 5-9mm (1-24mm). Jeho velikost se může měnit s věkem. Podle autoptických dat byl v 98 % případů rozměr PFO 1-10mm a byla tendence k jeho zvětšování s postupujícím věkem (medián 3,4mm v první dekádě až po 5,8mm v desáté dekádě). Jde o fyziologickou variantu, vyskytující se v běžné populaci ve 20-30 %. Incidence PFO s věkem klesá od 34% během prvních 3 dekád k 25% během 4-8. dekády až ke 20% v 9-10. dekádě. Má význam ve fetální cirkulaci, kdy umožňuje tok okysličené pupečnickové krve přitékající z pravé síně cestou dolní duté žíly do levé síně a systémového oběhu. U 70 % dětí se během prvních 2 měsíců života uzavře. Často jde pouze o funkční uzávěr, protože v levé síni je vyšší tlak než v pravé a tím tvoří septum primum jakousi chlopeň, která se může otevřít v případě zvýšení tlaku v pravé síni a umožnit tak pravo-levý zkrat. Někdy bývá současně patrné aneuryzma mezisíňové přepážky (ASA), jehož přítomnost zvyšuje pravděpodobnost výskytu PFO v běžné populaci. Jde o mobilní nebo stacionární výčlipku septi primi směrem do levé nebo pravé síně s vychýlením od středové čáry septa  $\geq 15\text{mm}$  (75, 76).

### 2.2. Paradoxní embolizace

Samotné foramen ovale většinou nezpůsobuje hemodynamicky významný zkrat. Pomocí echokardiografie zachytíme malý intermitentní nebo kontinuální levo-pravý tok kanálem PFO. Při zvýšení tlaku v pravé síni může dojít k obrácení toku a vzniká pravo-levý zkrat. To je způsobeno například Valsalvovým manévrem, při potápění, při PE nebo plicních chorobách. Riziko spočívá v možném přechodu trombu z oblasti pravé síně nebo žil dolních končetin do levé síně a dále pak do systémového oběhu a způsobit tak periferní embolizaci. Vzácněji může být embolus zachycen v kanále PFO nebo dojde k formaci trombu in situ.



**Obrázek 4.** TEE, dlouhý odliťkový trombus zachycený v kanálu PFO



### 2.3. Kryptogenní cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA) ve vztahu k PFO

Jako kryptogenní CMP/TIA označujeme mozkovou příhodu neznámé nebo nejasné etiologie, kdy i přes extenzivní došetření nebyl nalezen její zdroj. V praxi jde asi o 30-40% pacientů s diagnózou CMP/TIA. Po vyloučení významné stenózy karotid nebo intrakraniálních tepen, fibrilace nebo flutteru síní na EKG nebo při Holterově monitorování nebo hyperkoagulačního stavu je indikována jícnová echokardiografie (TEE) s podáním echokonstrastní látky. I přes její seminivazivní charakter umožňuje kvalitnější a detailnější zobrazení oblastí obou síní, mezisíňového septa a oproti transthorakální echokardiografii (TTE) umožňuje vizualizovat ouško levé síně a oblast oblouku a descendentní aorty. Jde o nejčastější indikaci TEE v echokardiografických laboratořích. Kromě vyloučení nebo potvrzení PFO, jak bude podrobněji zmíněno níže, má TEE za úkol vyloučit přítomnost trombů v síních (zejména pak v oušku levé síně), spontánní echokonstrast v levé síni, zjistit rychlost a tím funkci ouška levé síně (zejména při fibrilaci nebo flutteru síní), vyloučit tromby v levé komoře při poruše kinetiky jakékoliv etiologie (jizvy po infarktu myokardu nebo globální hypokontraktilitě při dilatační kardiomyopatii), nebo identifikovat významné aterosklerotické pláty v oblouku nebo descendentní hrudní aortě. K dalším kardiálním

zdrojům embolizace patří endokarditida, tromby na chlopenních náhradách, vzácněji myxom nebo papilární fibroelastom.

Riziková asociace PFO s jinak nevysvětlitelnou mozkovou příhodou byla zkoumána v řadě studií (77-79). Dle Lechata et al. (80) a Webstera et al. (81) byl zjištěn signifikantně vyšší výskyt PFO v populaci mladších pacientů s nevysvětlitelnou CMP. Patofyziologickým podkladem je paradoxní embolizace do mozku, zejména pokud jde o pacienty se současně prokázanou PE se zvýšením tlaku v pravé síni. U nemocných s normálním tlakem v pravé síni a vyloučením jiné více zřejmé příčiny CMP je pravděpodobná paradoxní embolizace kanálem PFO za předpokladu, že jde o pacienty mladší 55 let, s přítomným aneuryzmatem mezisíňové přepážky, nebo velkým pravo-levým zkratem. Je nutno mít na paměti, že mechanismus paradoxní embolizace jako příčiny CMP/TIA je většinou jen předpokádaný než přímo prokázaný (82, 83).

PFO může být také příčinou migrén s aurou nebo syndromu platypnea-orthodeoxia (dušnost a cyanóza vsedě u starších nemocných, způsobená hypertrofickou Eustachovou chlopní, která směřuje tok z dolní duté žíly do PFO).

#### Echokardiografie v detekci PFO

I když jsou současné kvalitní echokardiografické přístroje při dobré vyšetřitelnosti schopné zobrazit zvláště ze subxiphoidální projekce PFO a zkratový tok, zlatým standardem je stále TEE. Umožňuje detailně prohlédnout a změřit kanál PFO a jeho vztah k okolním strukturám, ev. přítomnost dalších defektů. Ke zhodnocení, zda má PFO vztah ke kryptogenní CMP je nutný průkaz pravo-levého zkratu. Větší zkrat a spíše levo-pravý tok je možné prokázat pomocí barevného Dopplerovského mapování (CFM). K detekci zkratového toku se využívá kontrastního média (speciálních echo-kontrastních látek, hydroxyethylškrob nebo směs fyziologického roztoku se vzduchovými bublinami). Tato média se podávají intravenózně v klidu a při provokačních manévrech, které zvyšují tlak v pravé síni (Valsalvův manévr, kašel). Je nutné vyvolat vyklenutí mezisíňové přepážky do levé síně, což dokazuje zvýšení tlaku v pravé síni. Jako průkaz pravo-levého zkratu považujeme průnik kontrastu kanálem PFO během 3 cyklů do úplné opacifikace pravé síně. Pokud se kontrastní medium objeví později, po 5. cyklu od opacifikace, je nutno pomýšlet na plicní arteriovenózní malformace. Někdy může být zobrazení zkratu obtížné (např. při dlouhém kanálu PFO a nízkém tlaku v pravé síni, při horší spolupráci s pacientem a nemožnosti provést dostatečný Valsalvův manévr). Podání kontrastní látky je možno několikrát opakovat k dosažení co

nejlepší vizualizace zkratu. Není jednoznačné klasifikační schéma pro kvantifikaci zkratů, ale množství > 20 bublin detekovaných v levé síni je považováno za velký pravo-levý zkrat.

V diferenciální diagnostice je nutno odlišit defekt septa síní typu secundum nebo primum, defekt typu sinus venosus superior nebo inferior a nezastřešený koronární sinus. Někdy může být nápomocná 3D echokardiografie ke zhodnocení anatomie a strukturálních vztahů síňového septa, zvláště při přítomnosti více defektů. Role periprocedurální TEE je nezastupitelná při perkutánním nebo chirurgickém uzávěru PFO (84).

## 2.4. Léčba

Průkaz samotného PFO nevyžaduje žádnou léčbu, neboť je variantou fyziologického stavu. Při anamnéze kryptogenní CMP/TIA je doporučen katetrizační, výjimečně chirurgický uzávěr PFO nebo antikoagulační či antiagregační terapie.

### 2.4.1. Katetrizační uzávěr PFO

Spočívá v zavedení okludéru kanálem PFO a tím znemožnit zkratový tok. Výkon se provádí v lokální anestezii cestou femorální žíly pod skioskopickou kontrolou a TEE kontrolou (při zavedení, uvolnění a ozřejmění stability a pozice okludéru). Existuje velké množství okludérů, u starších typů s vyšším výskytem reziduálních zkratů. Mezi nejpoužívanější ve studiích i v praxi patří okludery STARFlex Septal Closure System (NMT Medical Inc., Boston, Massachusetts, USA) a Amplatzer PFO Occluder (AGA Medical Corporation/St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA). Indikacemi k uzávěru PFO jsou: prokázaná paradoxní embolizace otevřeným foramen ovale, velmi pravděpodobná paradoxní embolizace kanálem PFO a to u kryptogenní CMP nebo TIA v mladším věku s průkazem pravo-levého zkratu, současný výskyt PFO a aneuryzmatu mezisíňové přepážky u mladších pacientů (<50-55 let), recidivující CMP/TIA při optimální medikamentózní léčbě s předpokládaným mechanismem paradoxní embolizace. Lze jej zvážit u potápěčů jako prevenci paradoxní embolizace dusíkových bublin a dekompresní nemoci (85). Ke komplikacím výkonu patří vzduchová embolizace do mozku nebo koronárních tepen, neoptimální pozice nebo uvolnění a embolizace okludéru, perforace síní, penetrace nebo dekubitů aorty.

#### 2.4.2. Chirurgický uzávěr PFO

V současné době jen výjimečně, většinou při současně plánované jiné kardiochirurgické operaci (např. komplexní vady), nebo při závažných komplikacích katetrizačního výkonu (uvolnění okludéru nebo perforace srdce zaváděcím instrumentariem).

#### 2.4.3. Antiagregační léčba

Podávání acetylsalicylové kyseliny nebo clopidogrelu při její nesnášenlivosti dáváme přednost u nemocných ve vyšším věku, při jiném onemocnění vyžadujícím podávání antiagregace, např. při ischemické chorobě srdeční, při kontraindikaci antikoagulační léčby nebo jiné příčině CMP nebo TIA. Duální antiagregační léčba je také indikována do doby úplné epitelizace zavedeného okludéru.

#### 2.4.4. Antikoagulační léčba

Je indikována při současném výskytu fibrilace nebo flutteru síní, při průkazu TEN (HŽT nebo PE), při trombofilních stavech.

### *2.5. Prognóza a nejasnosti ve volbě terapeutického postupu*

Vzhledem k jen předpokládanému mechanismu paradoxní embolizace, je terapie okludérem nadále předmětem studií, porovnávajících tuto terapii oproti medikamentózní antitrombotické léčbě u pacientů po prodělané kryptogenní CMP/TIA. Kromě řady observačních studií byly provedeny 3 randomizované multicentrické studie, další probíhají. První ze studií byla CLOSURE I, která porovnávala skupinu pacientů se zavedeným okludérem (Starflex Septal Closure System) s následnou antiagregační terapií proti medikamentózní terapii (antikoagulaci warfarinem nebo antiagregaci kyselinou acetylsalicylovou nebo jejich kombinace). Primární cíl byl kompozitní- CMP nebo TIA ve 2-letém sledování, smrt z jakékoliv příčiny v prvních 30 dnech, smrt z neurologických příčin mezi 31. dnem a 2 roky a bylo jej dosaženo v 5,5% ve skupině s okludérem a v 6,8% v medikamentózně léčené skupině ( $p=0,37$ ). Nebylo tedy prokázáno, že by pacienti po uzávěru PFO profitovali z této léčby nad pacienty léčenými medikamentózně (86). Do studie PC Trial bylo zařazeno 414 pacientů

s PFO, s anamnézou CMP/TIA nebo periferní embolizace. Pacienti byli léčeni v poměru 1:1 buď zavedením okludéru (Amplatzer PFO Occluder) nebo antitrombotickou léčbou s minimálně jedním antikoagulačním nebo antiagregačním lékem. Primární cíl byl opět kombinovaný: smrt, nefatální CMP/TIA nebo periferní embolizace. Doba sledování byla 4,1 roků. Celkem 7 pacientů ve skupině s uzávěrem (3,4%) a 11 v medikamentózně léčené skupině (5,2%) zemřelo nebo mělo TIA, nefatální CMP nebo periferní embolizaci (relativní riziko (HR) pro uzávěr 0,63, 95% interval spolehlivosti (CI) 0,24-1,62,  $p=0,34$ ). Ani v této studii nebylo tedy prokázáno, že by uzávěr PFO v rámci sekundární prevence kryptogenního embolismu vedlo k signifikantní redukci rekurentních embolických příhod ve srovnání s medikamentózní terapií (87). Ve studii RESPECT bylo randomizováno 980 pacientů opět v poměru 1:1 mezi skupinu léčenou zavedením okludéru (Amplatzer PFO Occluder) a skupinou léčenou alespoň jedním antitrombotickým lékem a byli sledováni po dobu 2,5 let. Primárního kombinovaného cíle (rekurentní, nefatální ischemická CMP, fatální ischemická CMP, časná smrt) bylo v kohortě „intention-to-treat“ dosaženo u 9 pacientů ve skupině s uzávěrem a u 16 pacientů medikamentózně léčené skupině (HR 0,37, 95% CI 0,22-1,11,  $p=0,08$ ). Opět tedy nebylo dosaženo signifikantního benefitu uzávěru PFO oproti samotné antitrombotické terapii (88).

Vzhledem k tomu, že ve světě bylo již implantováno více než jeden milion okludérů PFO, bylo očekáváno potvrzení tohoto postupu v randomizovaných studiích, což se ale nestalo. Proto byla provedena řada rozborů a vedeno nespočet diskusí na odborných fórech nad designem, statistickým zpracováním a hodnocením těchto studií. Zejména ve studii RESPECT bylo dosaženo statisticky významné redukce rekurence CMP při posouzení kohorty léčených dle protokolu, až 63,4% (treated per protocol) a 72,7% redukce CMP u pacientů, kteří měli skutečně implantovaný okludér (z 9 pacientů s primárním endpointem nemělo v době příhody naimplantován okludér). Statistickou výtěžnost také ztěžuje dlouhý nábor pacientů a malé množství nežádoucích příhod (89). V prodlouženém sledování více než 5 let byla prokázána dlouhodobá bezpečnost zavedeného okludéru. V metaanalýzách ať už samostatně hodnocených 3 velkých výše uvedených randomizovaných studií (90) nebo ve velké metaanalýze včetně 11 observačních studií s celkovým počtem více než 4500 zařazených pacientů (91) byl prokázán statisticky významný benefit ve skupině s uzávěrem PFO. V desetiletém registru německého pracoviště byla potvrzena dlouholetá bezpečnost a ještě nižší výskyt kardiovaskulárních příhod (92). V prosinci 2016 bylo ukončeno sledování

pacientů ve studii CLOSE se zařazením 664 pacientů porovnávající jak superioritu uzávěru PFO nad antitrombotickou léčbou, tak superioritu samotné antikoagulační nad antiagregační terapií. Další randomizovaná studie DEFENSE-PFO se zaměřuje na průkaz superiority uzávěru PFO s vysoce rizikovou morfologií (PFO >2mm, aneuryzma nebo hypermobilní mezisíňové septum) nad konvenční antitrombotickou léčbou. Je plánováno zařazení 210 pacientů.

### 3. Souvislost mezi PFO, CMP a PE

Z výše uvedeného rozsáhlého výzkumu je patrná snaha o nalezení co nejcílenější rizikové skupiny, která by jednoznačně profitovala z terapie (ať už medikamentózní nebo uzávěru PFO). Kauzální vztah mezi otevřeným foramen ovale a kryptogenní CMP je založen jen na předpokladu paradoxní embolizace bez přímého průkazu tromboembolického zdroje. V několika studiích byla zkoumána souvislost prokázaného výskytu trombů v žilním systému (asymptomatická nebo symptomatická PE) a současnou přítomností PFO s P-L zkratem a silentní nebo manifestní CMP. V práci Konstantinidese et al. byla přítomnost PFO s P-L zkratem diagnostikovaná kontrastní echokardiografií u pacientů s akutní PE s přetížením PK asociována s dvojnásobným zvýšením mortality v porovnání se skupinou bez P-L zkratu (33% vs. 14%,  $p=0,015$ ) a svíce než pětinasobným rizikem cévní mozkové příhody (13 vs. 2%,  $p=0,02$ ). PFO byl identifikován jako nezávislý rizikový faktor pro horší klinický průběh (42). Experimentální práce ukazují, že zobrazení pomocí DW MRI (difusion weighted magnetic resonance imaging) umožňuje citlivou detekci mozkové ischemie. Klinicky němé mozkové infarkty byly zaznamenány u pacientů s akutní PE se současným výskytem PFO, a to zejména u pacientů s přetížením PK a tedy vyšší tlaky v pravostranných oddílech umožňují P-L zkratový tok cestou PFO v akutní fázi PE (93-95).

Dosud ale není k dispozici studie, která by prospektivně sledovala kohortu pacientů s akutní plicní embolií a hodnotila riziko přítomného PFO s P-L zkratem (diagnostikovaného jícnovou kontrastní echokardiografií) ve vztahu k přítomnosti ischemických ložisek v mozku, hodnocených magnetickou rezonancí v době akutní PE a v době plánovaného ukončení antikoagulační terapie.

## Experimentální část

### 4. Cíle práce

#### Hlavní cíl:

Stanovit formou prospektivní observační studie výskyt nových ischemických ložisek mozku, případně klinicky manifestních cévních mozkových příhod u pacientů po akutní plicní embolii ve vztahu k přítomnosti patentního foramen ovale.

#### Dílčí cíle:

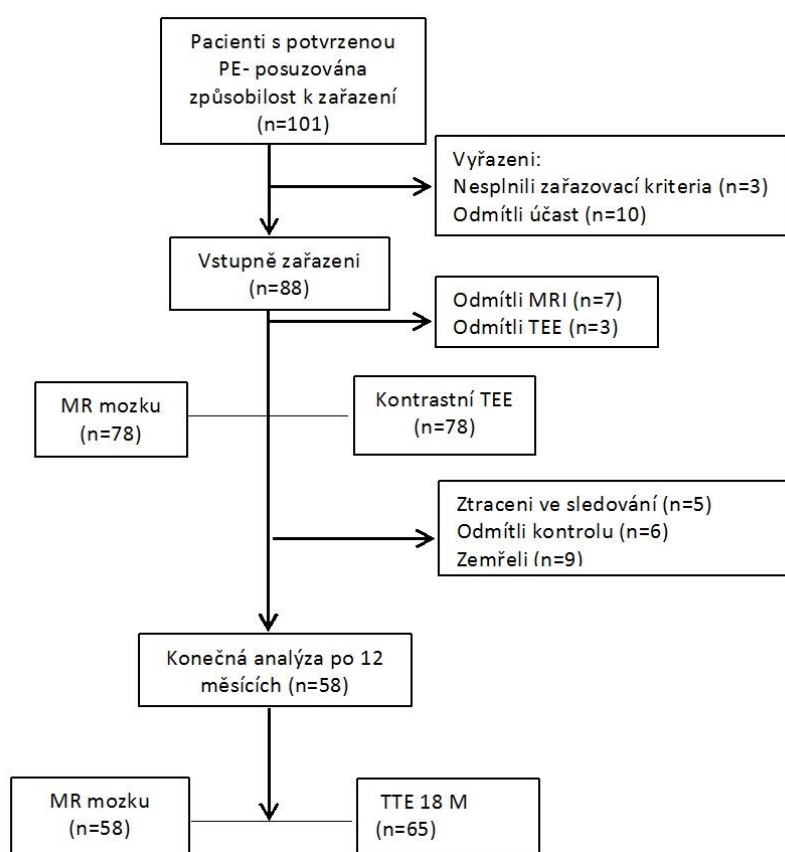
- a) význam přítomnosti patentního foramen ovale jako prediktoru závažných komplikací
- b) určit praktický význam echokardiografie v diagnostice plicní embolie:
  - proveditelnost a hodnotitelnost parametrů velikosti a funkce pravé komory a jejich vliv na predikci klinických komplikací
  - korelace mezi jednotlivými parametry velikosti a funkce pravé komory
  - porovnat echokardiografické parametry funkce pravé komory s NTproBNP jako markeru její dysfunkce
  - srovnat skupiny dle rizikovosti plicní embolie a typu léčby
  - použití transesofageální echokardiografie u pacientů s akutní plicní embolií
- c) kardiomarkery a jejich úloha v predikci klinických komplikací plicní embolie
- d) vývoj a predikce chronické tromboembolické plicní hypertenze v souboru



## 5. Soubor a metodika

Studie byla vedena jako prospektivní observační registr. Od června roku 2010 do června roku 2013 bylo do souboru zahrnuto celkem 88 konsekutivních pacientů bez předchozí antikoagulační terapie (z toho 80 jedinců s první dokumentovanou a 8 jedinců s rekurentní symptomatickou akutní PE). Diagnóza akutní plicní embolie byla potvrzena pozitivním nálezem na CTAG nebo V/Q scintigrafii plic. U sledovaných pacientů byl zaznamenán typ iniciální léčby PE (antikoagulace/trombolýza) a následně byli indikováni k antikoagulační terapii po dobu 1 roku. Byl zaznamenán typ léčby ve 12. měsíci a 18. měsíci (antikoagulace/antiagregace/bez antitrombotické léčby). V rámci protokolu byli pacienti vstupně vyšetřeni kontrastní jícnovou echokardiografií se zaměřením na morfolonii a funkci obou komor, zejména pravé se snahou o získání co nejvíce pravostranných parametrů, dále pak detekci PFO a průkaz intrakardiálního zkratového toku. Vstupně byla také provedena MR mozku se zaměřením na detekci ischemických ložisek. Kontrolní MR mozku byla provedena v době plánovaného ukončení antikoagulační terapie (medián 12 měsíců) a dále kontrolní transthorakální echokardiografie

**Obrázek 5.** Průběh zařazení pacientů do sledování



Soubor byl na základě přítomnosti PFO a průkazu pravo-levého zkratu rozdělen na skupiny s přítomným PFO a bez průkazu PFO, resp. s přítomností pravo-levého zkratu a bez něj a u těchto skupin byl porovnán výskyt klinicky relevantních endpointů a ischemických ložisek na MR mozku vstupně a v době ukončení sledování.

Dále byly srovnány 2 skupiny pacientů s nerizikovou a středně rizikovou formou akutní PE (léčení antikoagulací) se skupinou jedinců s vysoce rizikovou formou PE léčenou systémovou trombolýzou v parametrech morfologie a funkce pravé komory. Byl také sledován výskyt časně a pozdní mortality, cévních mozkových příhod a pravděpodobné plicní hypertenze se záměrem identifikovat pacienty s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí v celém souboru. Riziková stratifikace pacientů a terapie akutní fáze onemocnění byly realizovány na základě doporučení Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu plicní embolie z roku 2008. Z 11 pacientů s akutní PE léčených systémovou trombolýzou při absenci absolutních kontraindikací, 6 pacientů vstupně splňovalo hemodynamickou definici vysoce rizikové akutní PE (pokles systémového systolického tlaku  $\leq 90$  mmHg a/nebo o  $\geq 40$  mmHg po dobu 15 minut, u 2 pacientů byl diagnostikován

tranzientní trombus v pravostranných srdečních oddílech a 3 vstupně hemodynamicky stabilní pacienti jeví následně známky progresu dušnosti, hypoxémie a hemodynamické deteriorace s nutností eskalace léčby. Tato skupina 11 pacientů (12,5%) byla definována jako vysoce riziková, ostatní pacienti (n=77) byli definováni jako středně nebo níže riziková skupina (87,5%).

### **5.1. Echokardiografie**

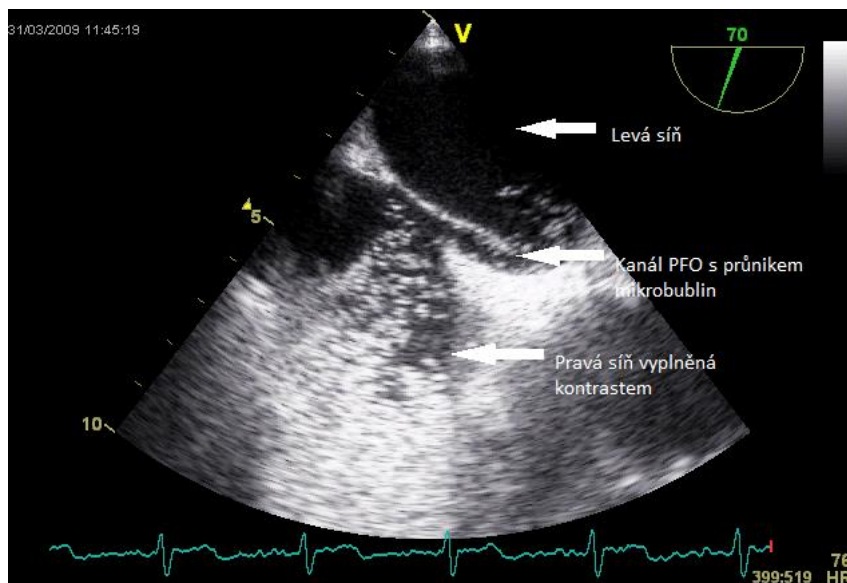
Echokardiografická vyšetření byla provedena na přístroji Vivid 7 (GE Healthcare Technologies, Waukesha, Wisconsin, USA) vybaveného M3 sondou (2-5 MHz) a transezofageální sondou 6T (2,9-7 MHz). Pacienti podstoupili echokardiografické vyšetření vstupně se zaměřením na kvantifikaci morfologie, globální longitudinální systolické funkce a deformace pravé komory v rámci hospitalizace pro akutní plicní embolii (1. den hospitalizace v rámci časné rizikové stratifikace pacienta) a s odstupem 18 měsíců.

Pacienti byli v rámci protokolu vyšetření vyšetřováni v poloze na levém boku při klidné respiraci, přičemž registrované sekvence k následnému hodnocení byly získány v klidném výdechu k minimalizaci translačních pohybů srdce. Obligátně podle intervalu srdečního cyklu dle QRS komplexu na EKG svodu byly získány 3x 1cyklové záznamy v optimalizovaném nastavení ultrazvukového přístroje ve dvourozměrném zobrazení pro speckle tracking echokardiografickou analýzu. Při fibrilaci síní byly hodnoceny srdeční cykly s identickými R-R intervaly (rozdíl mezi hodnocenými intervaly < 5 ms). K nastavení adekvátního časování začátku a konce ejekční fáze systoly byl registrován tok ve výtokovém traktu levé komory srdeční s následným označením začátku ejekční fáze LK (aortic valve opening - AVO) a jejího ukončení (aortic valve closure - AVC). Z výše uvedených projekcí byly registrovány B-mode sekvence s optimalizovaným nastavením snímkovací frekvence - frame rate (FR) pro danou metodu (průměrný FR 70 s<sup>-1</sup>, rozmezí 40-100 s<sup>-1</sup>) v apikální 4dutinové projekci (A4C) s cílem optimální obrazové akvizice jak pro hodnocení morfologických parametrů, tak pro konvenční a deformační parametry funkce pravé komory.

Jícnová echokardiografická vyšetření byla provedena na přístroji Vivid 7 (GE Healthcare Technologies, Waukesha, Wisconsin, USA) vybaveného transezofageální sondou 6T (2,9-7 MHz) a zaměřena na detekci PFO, pravo-levých nebo levo-pravých zkratů, aneuryzmatu mezišíňové přepážky, hypermobilního septa, přímý průkaz trombů

v pravostranných oddílech nebo jiných kardioembolizačních zdrojů. Při kontrastním jícnovém vyšetření byl podán 6% roztok hydroxyetylškrobu do levé antekubitální žíly. Z midezofageální bikavální projekce se zaměřením na mezisíňové septum byl hodnocen průnik bublin kanálem PFO do levostranných oddílů při Valsalvově manévru. Za průkaz pravo-levého zkratu byl považován výskyt kontrastního média v levé síni ve 3 cyklech od okamžiku kompletní opacifikace kontrastu v pravé síni.

**Obrázek 6.** Kontrastní TEE, průkaz pravo-levého zkratu přes PFO



Detailní hodnocení nálezů TTE i TEE bylo prováděno off-line v prostředí archivačního programu EchoPac 7 Option (verze BT 10.0.0) 2 nezávislými hodnotiteli. Měření i hodnocení bylo prováděno dle doporučených postupů pro hodnocení pravostranných oddílů u dospělých American Society of Echocardiography (ASE), European Association of Echocardiography, Canadian Society of Echocardiography z roku 2010 a aktualizovaných doporučení pro kvantifikaci srdečních dutin u dospělých ASE a EACVI z roku 2015 (96, 97). Vyšetřené parametry jsou včetně rozhodovacích mezí normálových hodnot uvedeny v tabulce 6.

**Tabulka 2.** Echokardiografie - použité zkratky a rozhodovací meze pro jednotlivé vyšetřené parametry (podle referencí 96, 97)

Parametr		Rozhodovací mez
End-diastolický rozměr pravé komory	RV d (mm)	32
End-expirační rozměr dolní duté žíly	VCI ex (mm)	21
End-inspirační rozměr dolní duté žíly	VCI in (mm)	50% diametru VCI ex
Odhadovaný tlak v pravé síni	RAP (mmHg)	5
Vrcholový gradient trikuspidální regurgitace	PPG tr (mmHg)	30
Odhadovaný systolický tlak v plicnici	PASP (mmHg)	35
Tricuspid annular plane systolic excursion	TAPSE (mm)	17
Vrcholová systolická rychlost trikuspidálního anulu	S' (cm/s)	10
Časná diastolická rychlost trikuspidálního anulu	Em tr (cm/s)	7.8
Pozdní diastolická rychlost trikuspidálního anulu	Am tr (cm/s)	7
End-diastolická plocha pravé komory	RVA d (cm <sup>2</sup> )	25
End-systolická plocha pravé komory	RVA s (cm <sup>2</sup> )	14
End-diastolický rozměr levé komory	LV d (mm)	62
Poměr rozměrů pravé a levé komory v enddiastole	RV d/LV d	0,6
Frakční změna plochy pravé komory	FAC (%)	35
Rozměr pravé komory – bazální segment A4C <sup>1</sup>	RV1 (mm)	42
Rozměr pravé komory – střední segment A4C <sup>1</sup>	RV2 (mm)	35
Rozměr pravé komory – longitudinální osa A4C <sup>1</sup>	RV3 (mm)	83
McConnelovo znamení	McConnel	absence
Longitudinální strain pravé komory – bazální segment	LS baz (%)	-18
Longitudinální strain pravé komory – střední segment	LS mid (%)	-20
Longitudinální strain pravé komory – apikální segment	LS ap (%)	-19
Longitudinální strain pravé komory – globální	LS glob (%)	-20

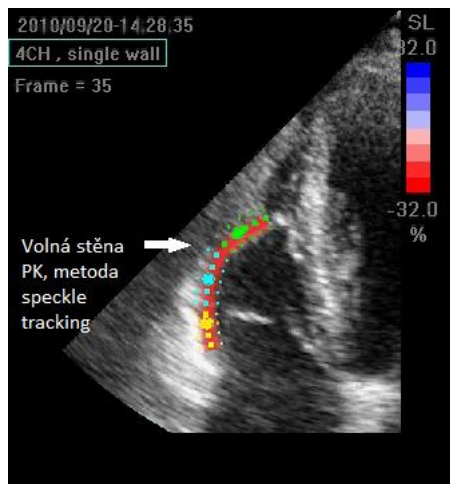
<sup>1</sup> apical four chamber view – apikální čtyřdutinová projekce

Rozměry pravé (RV d) a levé komory (LV d) byly získány z parasternální projekce na dlouhou osu v diastole a dále z apikální čtyřdutinové projekce v diastole - rozměr bazální (RV1), midventrikulární (RV2) a apikobazální (RV3). V téže projekci byly měřeny plochy pravé komory v diastole (RVA d) a v systole (RVA s) a z nich pak dle vzorce  $(RVA\ d - RVA\ s) / RVA\ d \times 100$  hodnota fractional area change (FAC). Pomocí pulsního dopplerovského měření (kurzor proložen tryskou regurgitace na trikuspidální chlopni) byl stanoven tlakový gradient (PPG tr). Ze subxifoidální projekce jsme získali rozměry dolní duté žíly v expiriu (VCI ex) a inspiriu (VCI

in). Odhad hodnoty tlaku v pravé síni (RAP) byl prováděn dle následujícího algoritmu: VCI ex $\leq$ 21 mm a její kolaps nad 50% rozměru dolní duté žíly v nádechu: RAP=0 mmHg, VCI ex $\leq$ 21 mm a kolaps v inspiriu pod 50% diameteru: RAP=5mmHg, VCI ex >21mm a kolabování v inspiriu nad 50% diameteru: RAP=10mmHg a VCI ex >21mm a kolabování v inspiriu pod 50%: RAP=15mmHg. Odhad systolického tlaku v plicnici (PASP) byl vypočten součtem PPG tr + RAP. Pacienti byli z hlediska suspekce na plicní hypertenzi kategorizováni na základě arbitrárních kritérií založených na měření vrcholové rychlosti trikuspidální regurgitace (TR) a odhadu systolického tlaku v plicnici (PASP) a na přítomnosti dalších morfologických a funkčních parametrů (29). Longitudinální pohyb trikuspidálního anulu v systole vyjadřuje TAPSE (tricuspid annular plane excursion), který byl získán M-módem z apikální čtyřdutinové projekce proložením kurzoru do úrovně laterálního trikuspidálního anulu a změřením výchylky pohybu anulu v systole. Longitudinální rychlost trikuspidálního anulu (S') byla získána z apikální čtyřdutinové projekce proložením kurzoru TDI (Tissue Doppler Imaging) a změřením vrcholové rychlosti, analogicky byly získány parametry vlny Em tr a při sinusovém rytmu i Am tr. Pulsní dopplerovskou echokardiografií proložením kurzoru a vzorkovacího objemu do pulmonálního ústí byly získány křivky, které byly dle tvaru rozděleny do třech typů: 1-3.

Off-line analýzou v systému EchoPAC byl hodnocen metodou speckle-tracking longitudinální strain pravé komory - globální (LS glob), bazálního (LS baz), středního (LS mid) a apikálního (LS ap) segmentu volné stěny PK. Při off-line analýze byl v jednotlivých projekcích identifikován endokardiální povrch pravé komory srdeční s vyhledáním oblasti zájmu - region of interest (ROI) s jeho následnou adjustací pro zobrazenou pravou komoru v 4AC projekci. Softwarově bylo provedeno rozdělení pravé na jednotlivé segmenty pro danou projekci a semiautomatická kvantitativní spektrální analýza s možností manuální korekce. V případě neadekvátní kvality zobrazení nebo nízkého dosaženého frame rate nebylo v hodnocení funkce PK pomocí speckle tracking echokardiografie pokračováno.

**Obrázek 7.** TTE, metoda speckle tracking volné stěny PK



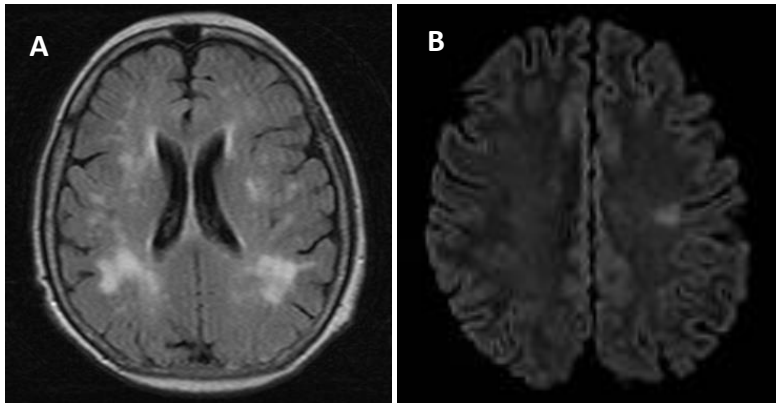
Získatelnost parametrů TAPSE a vrcholové rychlosti trikuspidálního anulu  $S'$  byla statisticky signifikantně vyšší v porovnání s deformační analýzou pomocí speckle tracking echokardiografie. Deformační analýza volné stěny pravé komory metodou speckle tracking echokardiografie byla na základě kvality zobrazení v B-mode možná u 27 pacientů (31% celku).

## 5.2. Magnetická rezonance mozku

K průkazu nebo vyloučení ložiskového postižení mozku byla u všech jedinců provedena vstupně a s odstupem 12 měsíců magnetická rezonance mozku na přístroji Siemens Magnetom Avanto 1,5 T, Q engine (33mT/m), Tim 76x18 (Siemens AG, Erlangen, Německo) vybaveného softwarem Syngo 2004A. Protokol obsahoval následující sekvence: 1. Lokalizér 2. T2 vážené turbo spin echo (TSE), 3. fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), 4. diffusion-weighted imaging (DWI), 5. 3D time of flight magnetic resonance angiography (TOF MRA).

Všechny získané nálezy byly zaslepeně analyzovány a hodnoceny neuroradiologem. Posuzování akutních ischemických lézí bylo stanoveno pomocí DWI trace zobrazení ( $b=1000$ ) a výskyt nových lézí ve sledování pomocí FLAIR sekvence.

**Obrázek 8.** Magnetická rezonance mozku A. fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sekvence B. diffusion-weighted imaging (DWI) sekvence se znázorněním ischemických lézí



### *5.3. Klinické hodnocení nových ischemických mozkových příhod*

Všichni pacienti s podezřením na akutní CMP/TIA byli vyšetřeni neurologem se specializací na neurovaskulární problematiku. K posouzení závažnosti bylo použito NIHSS skóre. Pacienti s přechodnými symptomy byli hodnoceni jako tranzitorní ischemická ataka (TIA) (98).

### *5.4. Laboratorní vyšetření*

Vstupně byly stanoveny sérové hladiny aminoterminální frakce natriuretického peptidu (NT-proBNP) měřeného elektrochemiluminescentní imunoanalytickou metodou (Elecsys proBNP gen 2, Cobas 8000 e602, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Dolní detekční limit stanovení pro danou metodu je 5 ng/L, intraassay variační koeficient (CV) <1,8% resp. interassay CV <3,1%. Dále byl vstupně stanoven srdeční troponin T pomocí vysoce senzitivní elektrochemiluminescentní imunoanalytické metody (Elecsys Troponin T, Cobas 8000 e602, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Dolní detekční limit stanovení pro danou metodu je 5 ng/L, CV 13 ng/L 10%, intraassay CV <4,8%, interassay CV <5,2%. Horní referenční limit je 14 ng/L.



## 5.5. Statistická analýza

Pro popis dat bylo použito standardní popisné statistiky, absolutní a relativní četnost kategorií pro kategoriální proměnné a průměr spolu s mediánem doplněným o 5ti-95ti percentilový rozsah pro spojité proměnné. Srovnání kategorií pacientů (skupina s PFO a bez něj) bylo provedeno pomocí  $\chi$ -kvadrát testu maximální věrohodnosti a Fisherova exaktního testu pro kategoriální proměnné a Mann-Whitney U testu pro spojité proměnné. Vzájemný vztah spojitých parametrů byl popsán Spearmanovým korelačním koeficientem. Rizikové faktory pro časné komplikace a ischemické léze na MR mozku byly stanoveny pomocí poměru šancí (OR) odvozeným z logistické regrese a doplněným o 95% interval spolehlivosti. Pro vícerozměrný predikční model byly použity statisticky významné proměnné z univariálního modelu. Křivky kumulativní mortality byly vyhodnoceny pomocí Kaplanova-Meierova odhadu funkce přežití, jednotlivé křivky byly srovnány log rank testem. K identifikaci optimálních cut-off rozhodovacích mezí (nové ischemické léze na DWI-MR) byla použita receiver operating curve (ROC) analýza. Výsledky ROC analýzy jsou popisovány kvantitativně parametrem plocha pod křivkou – area under curve (AUC), 95% konfidenčním intervalem a kalkulovanými senzitivitami respektive specificitami pro ROC derivované optimální cut-off hodnoty. Tyto cut-off hodnoty byly následně použity k další analýze klinicky definovaných endpointů. Hodnota  $p=0,05$  byla použita jako hranice statistické významnosti ve všech testech. Analýza byla provedena v software IBM SPSS Statistics 22 for Windows (Release 22.0.0, IBM Corporation 2013) a v software R (R version 2.15.0 (2015-03-23), The R Foundation for Statistical Computing) za využití balíčku Thomas Lumley (2011). survival: Survival analysis, including penalised likelihood.

## 6. Výsledky

### 6.1. Základní charakteristiky

Základní demografické a klinické charakteristiky souboru jsou přehledně uvedeny v tabulce 7. Rozdělení podle pohlaví probandů a věkové rozložení je znázorněno na grafu 1. Průměrná hodnota věku celého souboru byla 62,7/66,5 let (průměr/medián), BMI 29,8/29,7 kg/m<sup>2</sup> (Graf 2) a mužů zařazených v souboru bylo celkem 39 (44,3%).

**Tabulka 7.** Základní charakteristiky pacientů (N=88)

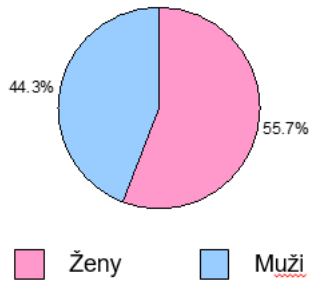
Charakteristiky	Validní N	Popisná statistika <sup>1</sup>
<b>Základní charakteristika</b>		
Muži	88	N=39(44.3%)
Věk	88	62.7/66.5(33.0;81.0)
Hmotnost	81	85.7/85.0(57.0;110.0)
Výška	81	169.3/168.0(158.0;183.0)
BMI	81	29.8/29.7(21.8;37.3)

<sup>1</sup> Absolutní a relativní četnost kategorií pro kategoriální proměnné; průměr/medián (5ti-95ti percentilový rozsah) pro spojité proměnné

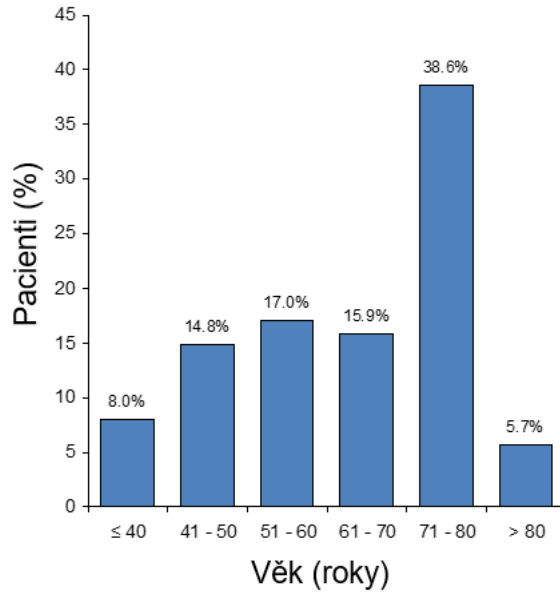
**Graf 1. Věk a pohlaví pacientů**

N=88

**Pohlaví**



**Věk**



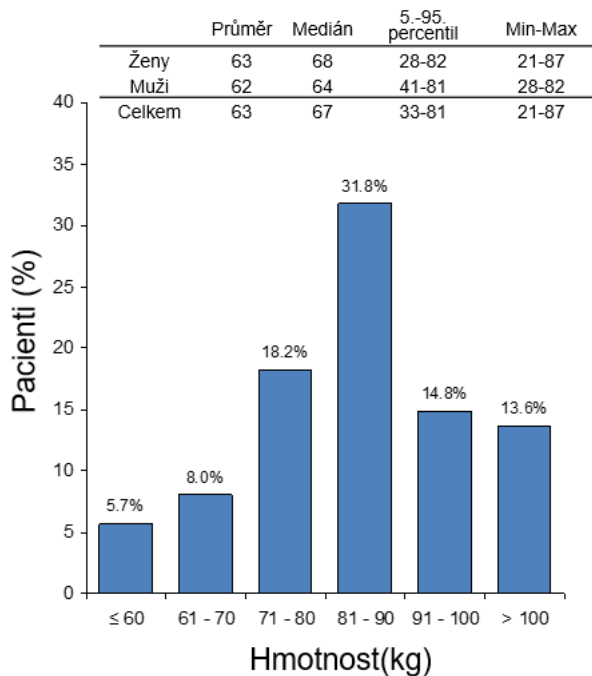
**Věk - shrnutí**

	Průměr	Medián	5.-95. percentil	Min-Max
Ženy	63	68	28-82	21-87
Muži	62	64	41-81	28-82
Celkem	63	67	33-81	21-87

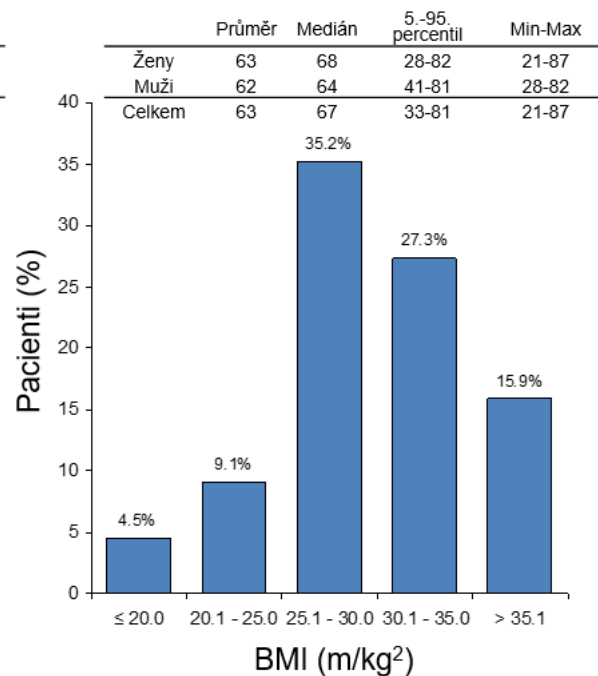
**Graf 2. Hmotnost a BMI pacientů**

N=88

**Hmotnost**



**BMI**

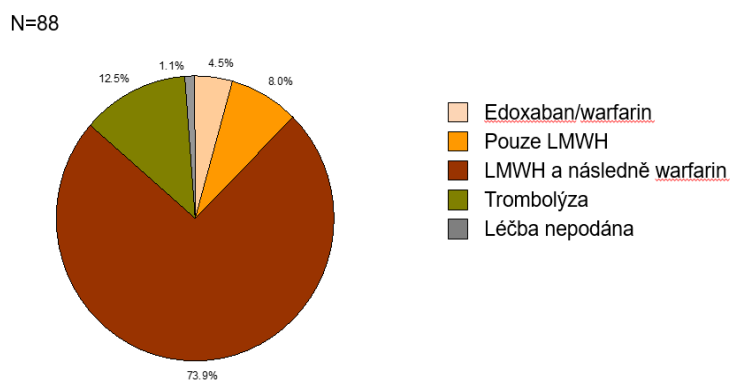


	Průměr	Medián	5.-95. percentil	Min-Max
Ženy	63	68	28-82	21-87
Muži	62	64	41-81	28-82
Celkem	63	67	33-81	21-87

	Průměr	Medián	5.-95. percentil	Min-Max
Ženy	63	68	28-82	21-87
Muži	62	64	41-81	28-82
Celkem	63	67	33-81	21-87

Nízkomolekulárním heparinem (LMWH) s následným převedením na warfarin bylo léčeno 65 pacientů (73,9%). Pouze LMWH aplikovaným dlouhodobě s důvodu nemožnosti podávání warfarinu bylo léčeno 7 pacientů (8%) a systémová trombolýza byla aplikována u 11 pacientů pouze s high-risk formou akutní plicní embolie (12,5%). 4 pacienti (4,5%) v souboru byli léčeni studijní medikací se zaslepeným podáním warfarinu nebo edoxabanu (Graf 3). Všichni následně sledovaní pacienti byli léčeni antikoagulační terapií po dobu 1 roku.

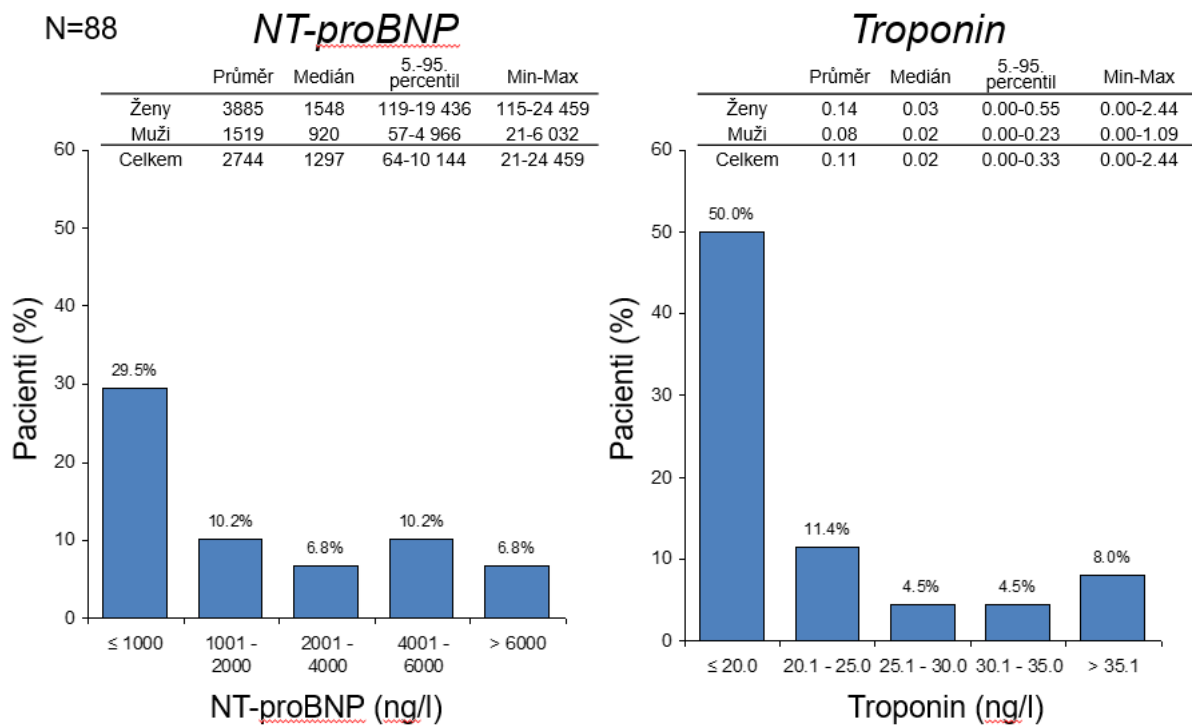
**Graf 3.** Terapie plicní embolie



Z hlediska výskytu komorbidit v anamnéze ve vztahu k základnímu onemocnění a s možným embolizačním potenciálem nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinami s přítomným PFO a bez PFO (plicní embolie, fibrilace síní, cévní mozková příhoda/TIA).

Hodnota srdečního troponinu T u celého souboru pacientů činila 0,11/0,02 ug/l (0,00; 0,33), (průměr/medián/5-95 percentil) a NT-proBNP 2744,3/1276,0 ng/l (63,9; 10144,0) (Tabulka 8, Graf 4).

**Graf 4.** Rozložení hodnot NT-proBNP a troponinu T



V průběhu sledování bylo zaznamenáno 12 nově diagnostikovaných ischemických mozkových příhod. V 8 případech (66%) byla ischemická CMP klasifikována NIHSS skóre 6 body – medián (2-34). Zbylé 4 případy byly klasifikovány jako TIA a 50% z nich se projevilo přechodným motorickým deficitem. 4 pacienti s klinickou ischemickou mozkovou příhodou neměli odpovídající ischemickou lézi na MR mozku.

**Tabulka 8.** Základní charakteristiky souboru vyšetřených TEE a MR mozku (celkově a dle přítomnosti PFO)

*Popisná statistika	Celý soubor (n=78)	PFO přítomno (n=31)	PFO nepřítomno (n=47)	P
<b>ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKY</b>				
Muži, n (%)	39 (50.0%)	16 (51%)	23 (48%)	0.731
Věk (roky)	62.7/66.0 (33.0; 81.0)	64.5/70.5 (54.8; 75.0)	61.4/64.0 (48.0; 74.1)	0.390
Výška (cm)	169.7 / 168.0 (158.0; 184.0)	169.1/167.5 (164.0; 176.0)	169.4/169.0 (164.0; 175.8)	0.872
Váha (kg)	84.7/84.0 (55.0; 110.0)	86.6/84.5 (74.7; 95.3)	85.16/86.0 (78.0; 91.8)	0.699
Body-mass index (BMI)	29.3/29.4 (19.7; 37.1)	30.1/29.6 (25.4; 35.7)	28.3 /29.1 (27.5; 32.3)	0.674
<b>KOMORBIDITY</b>				
Arteriální hypertenze, n (%)	55 (70.5%)	18 (58%)	37 (78%)	0.377
Fibrilace síní, n (%)	10 (12.8%)	4 (13%)	6 (13%)	0.974
Ischemická choroba dolních končetin, n (%)	3 (3.8%)	1 (3%)	2 (4%)	0.803
Cévní mozková příhoda/TIA, n (%)	8 (10.2%)	4 (13%)	4 (9%)	0.354
Ischemická choroba srdeční, n (%)	13 (16.6%)	5 (16%)	8 (17%)	0.473
Diabetes mellitus 2. typu, n (%)	15 (19.2%)	6 (19%)	9 (19%)	0.699
Plicní embolie, n (%)	8 (10.2%)	4 (13%)	4 (9%)	0.083
Malignita, n (%)	13 (16.6%)	8 (26%)	5 (11%)	0.177
Pokročilé plicní onemocnění <sup>1</sup> , n (%)	4 (5.1%)	1 (3%)	3 (6%)	0.523
Chronické renální selhání, n (%)	3 (3.8%)	1 (3%)	2 (4%)	0.801
<b>TERAPIE PLICNÍ EMBOLIE</b>				
UFH/LMWH, n (%)	7 (8.9%)	2 (6%)	6 (13%)	0.091
LMWH/Warfarin, n (%)	65 (83.3%)	23 (74%)	42 (89%)	0.698
Trombolýza vstupně (rt-PA), n (%)	11 (14.1%)	4 (13%)	7 (15%)	0.733
Edoxaban nebo Warfarin, n (%)	4 (5.1%)	1 (3%)	3 (6%)	0.651
<b>ECHOKARDIOGRAFIE VSTUPNÍ</b>				
Vrcholový gradient trikuspidální regurgitace-PPG tr (mmHg)	36.3/30.0 (30.0; 48.1)	36.1/30.0 (25.3; 47.0)	35.9/29.0 (20.9; 50.0)	0.964
Trikuspidální regurgitace přítomna, n (%)	70 (90%)	30 (97%)	40 (85%)	0.489
Diametr RV1 (mm)	41.3/41.0 (36.0; 46.6)	42.0/41.0 (36.7; 48.0)	40.4/41.0 (34.7; 46.0)	0.304
Aneuryzma mezisíňového septa-ASA, n (%)	18 (23%)	14 (45%)	4 (9%)	<b>0.0002</b>
Rychlost trikuspidálního anulu - S (cm/s)	15.4/15.0 (12.0; 18.0)	15.3/15.5 (13.0; 17.0)	15.4/15.0 (12.0; 18.0)	0.865
TAPSE (mm)	24.1/24.0 (21.0; 28.0)	24.4/24.0 (21.0; 28.0)	23.8/23.0 (21.4; 28.6)	0.626
<b>KARDIOMARKERY</b>				
NT-proBNP (ng/L)	2744.3/1276.0 (63.9; 10144.0)	3086.2/1949.5 (288.4; 4453.1)	2516.8/894.2 (166.6; 2783.3)	0.649
Troponin T (ng/L)	0.11/0.02 (0.00; 0.33)	0.08/0.06 (0.00; 0.33)	0.07/0.01 (0.00; 0.04)	0.751
<b>KLINICKÉ ENDPOINTY</b>				
Mortalita hospitalizační, n (%)	4 (5.1%)	3 (9.7%)	1 (2.1%)	0.227
Mortalita během sledování, n (%)	9 (11.5%)	4 (12.8%)	5 (10.6%)	0.709
CMP/TIA, n (%)	8 (13.8%)	6 (28.6%)	2 (5.4%)	<b>0.021</b>
<sup>2</sup> Plicní hypertenze, n (%)	12 (15.4%)	3 (9.7%)	9 (19.1%)	0.506

\* Absolutní a relativní četnost kategorií pro kategoriální proměnné; průměr/medián (5ti-95ti percentilový rozsah) pro spojité proměnné

**Vysvětlivky:** <sup>1</sup> Chronická obstrukční plicní nemoc (n = 3, FEV1 <60% náležitých hodnot), intersticiální plicní nemoc (n=1, TLC <70% náležitých hodnot), <sup>2</sup> vysoká a střední echokardiografická pravděpodobnost.

## 6.2. Souvislost mezi PFO a pravo-levého zkratu (P-L zkrat) s výskytem ischemických ložisek mozku

Z celkového počtu 78 pacientů, kteří absolvovali vstupní MR mozku, mělo 39 (50%) nález lézí, které odpovídaly embolickým příhodám. PFO bylo diagnostikováno u 31 pacientů (39,7%). Pacienti byli dle nálezů na MR mozku a TEE rozdělení do skupin podle přítomnosti nebo absence mozkových infarktů a PFO/P-L zkrat do dvou podskupin.

Nebyl prokázán statisticky významně rozdílný výskyt ischemických ložisek na vstupním MR mozku mezi pacienty s PFO a bez PFO (65% vs. 40%,  $p=0,063$ ). Podobně nebyl evidentní signifikantní rozdíl ve výskytu ischemických ložisek mozku mezi skupinami s P-L zkratem a bez P-L zkratu (64% vs. 42%,  $p=0,098$ ) (Tab. 9).

Při kontrolní MR mozku bylo ve skupině s novými ischemickými ložisky (9 [16%] z 58, kteří podstoupili kontrolní MR) byl počet sledovaných s PFO statisticky signifikantně vyšší než bez PFO (7 [77,7%] vs 2 [22,3%],  $p=0,008$ ). Signifikantně vyšší počet nových ischemických lézí na MR mozku ve sledování byl patrný u pacientů s PFO (7 vs. 14) ve srovnání s pacienty bez PFO (2 vs. 35),  $p=0,008$ , resp. s P-L zkratu (7 vs. 11) ve srovnání s pacienty bez P-L zkratu (2 vs. 38),  $p=0,002$ . (Tab. 9).

**Tabulka 9.** Vztah mezi PFO a P-L zkratu k pozitivnímu nálezu na MR mozku

	Patentní foramen ovale <sup>1</sup>			Pravo-levý zkrat <sup>1</sup>		
	nepřítomno	přítomno	$p^2$	nepřítomen	přítomen	$p^2$
<b>Ischemické léze na MR mozku vstupně</b>						
<b>nepřítomny</b>	n=28 (59.6%)	n=11 (35.5%)	<i>0.063</i>	n=29 (58.0%)	n=10 (35.7%)	<i>0.098</i>
<b>přítomny</b>	n=19 (40.4%)	n=20 (64.5%)		n=21 (42.0%)	n=18 (64.3%)	
<b>Ischemické léze na MR mozku při kontrole</b>						
<b>nepřítomny</b>	n=35 (94.6%)	n=14 (66.7%)	<b>0.008</b>	n=38 (95.0%)	n=11 (61.1%)	<b>0.002</b>
<b>přítomny</b>	n=2 (5.4%)	n=7 (33.3%)		n=2 (5.0%)	n=7 (38.9%)	

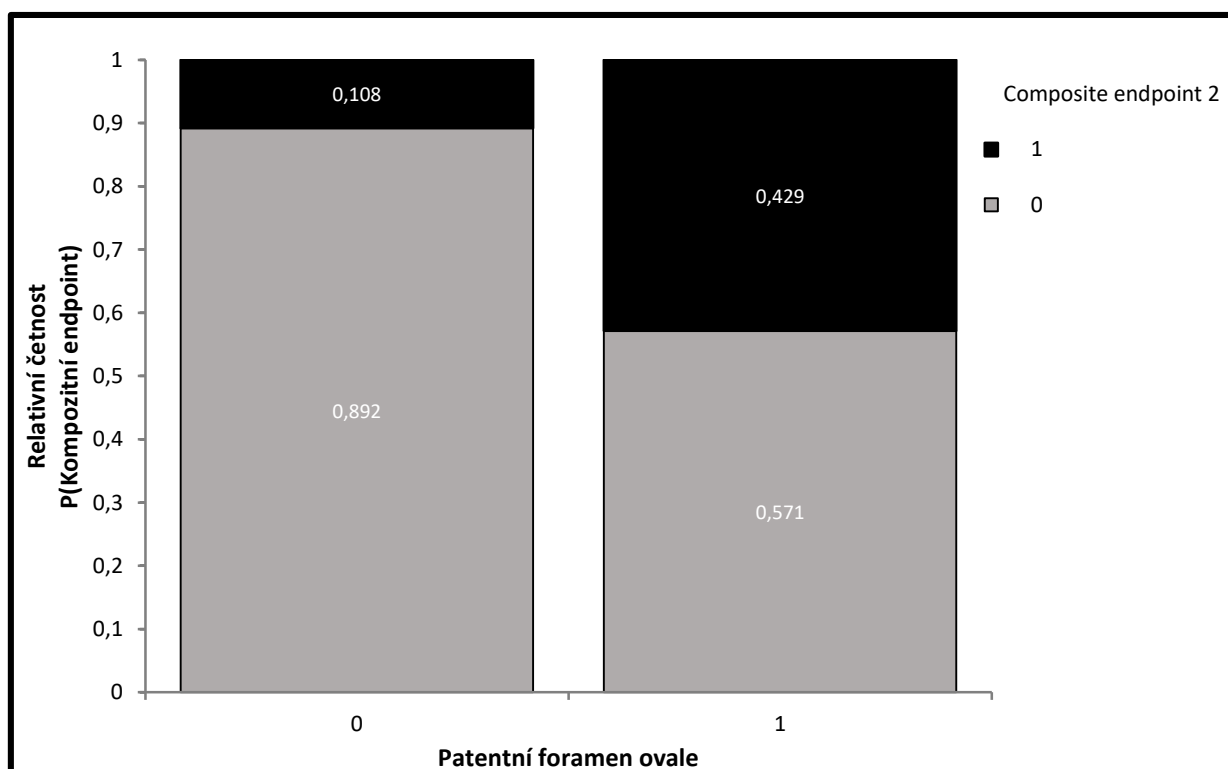
<sup>1</sup> absolutní a relativní četnost kategorií

<sup>2</sup> Fisherův přesný test

Podobně byl evidentní statisticky významně vyšší výskyt klinicky vyjádřených CMP/TIA 6 (28,6%) u pacientů s PFO vs. 2 (5,4%),  $p=0,021$  a také složeného endpointu nových ischemických ložisek diagnostikovaných magnetickou rezonancí mozku a klinicky manifestních ischemických cévních mozkových příhod/TIA bez MRI korelátu během doby sledování (Tab. 10).

**Tabulka 10.** Výskyt složeného endpointu nových ischemických ložisek diagnostikovaných magnetickou rezonancí mozku a ischemických cévních mozkových příhod/TIA bez MRI korelátu během doby sledování.

	Celý soubor (n=58)	PFO přítomno (n=21)	PFO nepřítomno (n=37)	P
Nové ischemické léze MR mozku (n)	9 (15.5%)	7 (33.3%)	2 (5.4%)	0.008
CMP/TIA bez MR korelátu (n)	4 (6.9%)	2 (9.5%)	2 (5.4%)	0.615
<b>KOMPOZITNÍ ENDPOINT</b>	13 (22.4%)	9 (42.9%)	4 (10.8%)	0.0082



Byla rovněž zjištěna predikční schopnost přítomnosti PFO a P-L zkratu pro vznik nových ložisek během období sledování. Logistickou regresní analýzou byl PFO a P-L zkratu



byly identifikovány jako nezávislé prediktory nových němých mozkových infarktů (OR 4,6 [1,6 až 47,4]; p=0,008 pro PFO a OR 6,2 [2,2 až 66,8]; p=0,002 pro P-L zkrat) (Tab. 11).

**Tabulka 11.** Predikční schopnost PFO a P-L zkratu pro pozitivní nález na MR mozku

Pozitivní nález na MR mozku	OR (95% IS) <sup>1</sup>	p	Senzitivita	Specificita
<b>Vstupní ischemická ložiska</b>				
PFO	1.536(1.048;6.849)	<b>0.024</b>	0.645	0.596
P-L zkrat	1.415(0.956;6.463)	<b>0.033</b>	0.643	0.580
<b>Nová ložiska ve sledování</b>				
PFO	4.575(1.616;47.386)	<b>0.008</b>	0.333	0.946
P-L zkrat	6.190(2.190;66.767)	<b>0.002</b>	0.389	0.950

<sup>1</sup>Odds ratio generováno pomocí logistické regrese

### 6.3. Echokardiografické parametry morfologie, funkce pravé komory a plicní hypertenze

Hodnoty jednotlivých parametrů velikosti a funkce pravé komory stanovených vstupně a po 12 měsících sledování jsou přehledně uvedeny v tabulce 12. Výsledky průměrů a mediánů všech rozměrů PK nebyly průkazné pro výraznější dilataci pravé komory. Průměry/mediány/5-95 percentilové rozmezí parametrů RVd byly 30,9/31,0 mm (22,0;41,0), RV1 41,3/41,0 mm (31,0;53,0), RV2 32,7/32,5 mm (23,0;45,0), RV3 69,8/69,0 mm (54,0;84,0). Distribuce normálních hodnot v souboru je uvedena ve druhé části tabulky 12. Ačkoliv při kontrolním vyšetření jevíly parametry morfologie/funkce pravé komory a odhadované tenze v plicnici evidentní tendenci ke zlepšení, tak nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v longitudinálním hodnocení těchto parametrů. Průměr/medián odhadovaného PASP vstupně byl 40,3/35,0 mmHg (16,0;85,0), TAPSE 24,1/24,0 mm (15,0;32,0) a S´ 15,6/15,0 cm/s (10,0;22,0). Při kontrolním vyšetření po 18 měsících byly verifikovány normální rozměry pravé komory u více než 80% vyšetřených pacientů, parametr PASP jeví tendenci ke zlepšení 29,3/28,0 mmHg (17,0;45,0) a nadále byla evidentní v souboru evidentní normální systolická funkce pravé komory hodnocená parametry TAPSE 25,2/25,0 mm (18,0;34,0), resp. S´ 15,6/15,0 cm/s (10,0;22,0).

**Tabulka 12.** Popisná statistika<sup>1</sup> echokardiografických parametrů získaných za vstupní hospitalizace (n=88) a po 18 měsících sledování (n=65)

Charakteristiky	Vstupní (n=88)	Sledování (n=65)
RV d (mm)	30.9/31.0(22.0;41.0)	27.3/27.0(20.0;35.0)
VCI ex (mm)	15.5/15.0(9.0;24.0)	13.8/13.0(10.0;20.0)
VCI in (mm)	9.24/9.00(4.00;16.00)	7.22/7.00(3.00;10.00)
RAP (mmHg)	3.62/5.00(0.00;10.00)	2.40/0.00(0.00;5.00)
PPG tr (mmHg)	36.3/30.0(14.0;75.0)	27.3/27.0(15.0;40.0)
PASP (mmHg)	40.3/35.0(16.0;85.0)	29.3/28.0(17.0;45.0)
TAPSE (mm)	24.1/24.0(15.0;32.0)	25.2/25.0(18.0;34.0)
S' (cm/s)	15.4/15.0(9.0;22.0)	15.6/15.0(10.0;22.0)
Em tr (cm/s)	11.7/11.0(6.0;19.0)	14.0/14.0(7.0;22.0)
Am tr (cm/s)	18.4/18.0(10.0;25.0)	17.5/16.0(10.0;29.0)
RVA d (cm <sup>2</sup> )	23.1/22.9(14.7;31.8)	21.2/21.2(14.0;31.3)
RVA s (cm <sup>2</sup> )	15.1/14.8(8.9;22.9)	13.4/13.5(7.2;20.4)
LV d (mm)	46.8/47.0(39.0;55.0)	48.0/48.0(43.0;55.0)
RV d/LV d	0.67/0.65(0.46;1.00)	0.57/0.56(0.43;0.73)
FAC (%)	34.6/35.5(14.0;51.0)	36.8/37.0(16.0;53.0)
RV1 (mm)	41.3/41.0(31.0;53.0)	38.9/38.0(30.0;50.0)
RV2 (mm)	32.7/32.5(23.0;45.0)	31.6/31.0(21.0;42.0)
RV3 (mm)	69.8/69.0(54.0;84.0)	67.7/67.5(53.0;85.0)
Mc Connel	n=5(6.8%)	n=2(3.4%)
LS baz (%)	-20.4/-20.0(-39.0;-3.0)	-23.5/-24.0(-36.0;-3.0)
LS mid (%)	-20.2/-21.0(-32.0;-7.0)	-20.8/-21.0(-32.0;-6.0)
LS ap (%)	-20.2/-21.0(-37.0;-5.0)	-22.2/-24.0(-38.0;-5.0)
LS glob (%)	-20.0/-20.5(-30.0;-7.0)	-21.5/-22.0(-33.0;-6.0)
Rv d ≤ 32 mm	n=54(62.8%)	n=53(82.8%)
Lv d ≤ 62 mm	n=81(98.8%)	n=63(98.4%)
RV1 ≤ 42 mm	n=45(59.2%)	n=47(81.0%)
RV2 ≤ 35 mm	n=53(69.7%)	n=46(79.3%)
RV3 ≤ 83 mm	n=74(97.4%)	n=57(98.3%)
TAPSE ≥ 16 mm	n=68(93.2%)	n=57(98.3%)
FAC ≥ 35 %	n=37(51.4%)	n=31(53.4%)
S' ≥ 10 cm/s	n=65(94.2%)	n=58(98.3%)
PASP < 35 mmHg	n=34(47.9%)	n=42(75.0%)
LS baz ≤ -18 %	n=16(59.3%)	n=9(81.8%)
LS mid ≤ -20 %	n=14(51.9%)	n=7(63.6%)
LS ap ≤ -19 %	n=15(55.6%)	n=7(63.6%)
LS glob ≤ -20 %	n=47(64.4%)	n=44(75.9%)
RVA s ≤ 14 cm <sup>2</sup>	n=30(41.1%)	n=34(58.6%)
PU typ		
1	n=33(58.9%)	n=47(81.0%)
2	n=15(26.8%)	n=11(19.0%)
3	n=8(14.3%)	

<sup>1</sup> absolutní a relativní četnost kategorií pro kategoriální proměnné; průměr/medián (5ti-95ti percentilový rozsah) pro spojité proměnné

Korelace mezi PASP s NT-proBNP a jednotlivými parametry morfologie a funkce PK jsou přehledně shrnuty v tabulkách 13 a 14. Statisticky významně koreluje s hodnotami TAPSE a Em tr a také hodnotami NT-proBNP. Hodnoty TAPSE významně korelují se všemi parametry tkáňové dopplerovské echokardiografie (S', Em tr a Am tr).

**Tabulka 13.** Korelace mezi echokardiograficky predikovaným systolickým tlakem v plicnici (PASP) a parametry morfologie pravé komory

Korelace <sup>1</sup>	RV d	RVA d	RVA s	RV d/LV d	RV1	RV2	RV3
PASP	rs=0.327 p=0.006	rs=0.170 p=0.188	rs=0.251 p=0.049	rs=0.351 p=0.004	rs=0.257 p=0.040	rs=0.164 p=0.196	rs=-0.075 p=0.557
RV d		rs=0.546 p<0.001	rs=0.583 p<0.001	rs=0.869 p<0.001	rs=0.404 p<0.001	rs=0.454 p<0.001	rs=0.200 p=0.087
RVA d			rs=0.796 p<0.001	rs=0.367 p=0.002	rs=0.753 p<0.001	rs=0.738 p<0.001	rs=0.525 p<0.001
RVA s				rs=0.402 p<0.001	rs=0.745 p<0.001	rs=0.692 p<0.001	rs=0.328 p=0.005
RV d/LV d					rs=0.285 p=0.016	rs=0.339 p=0.004	rs=0.094 p=0.435
RV1						rs=0.763 p<0.001	rs=0.119 p=0.306
RV2							rs=-0.026 p=0.823

<sup>1</sup> Spearmanova korelace a její statistická významnost

**Tabulka 14.** Korelace mezi echokardiograficky predikovaným systolickým tlakem v plicnici (PASP) a parametry funkce pravé komory

Korelace <sup>1</sup>	NT-proBNP	TAPSE	S'	Em tr	Am tr	FAC	LS baz	LS med	LS ap	LS glob
PASP	rs=0.549 p<0.001	rs=-0.553 p<0.001	rs=-0.217 p=0.115	rs=-0.433 p=0.002	rs=0.071 p=0.632	rs=-0.173 p=0.183	rs=0.099 p=0.644	rs=0.113 p=0.599	rs=0.020 p=0.925	rs=0.062 p=0.779
NT-proBNP		rs=-0.359 p=0.012	rs=-0.432 p=0.003	rs=-0.507 p=0.002	rs=-0.190 p=0.267	rs=-0.046 p=0.759	rs=0.653 p=0.005	rs=0.213 p=0.412	rs=-0.187 p=0.472	rs=0.411 p=0.114
TAPSE			rs=0.555 p<0.001	rs=0.545 p<0.001	rs=0.430 p<0.001	rs=0.203 p=0.120	rs=-0.367 p=0.093	rs=-0.235 p=0.292	rs=0.065 p=0.774	rs=-0.150 p=0.516
S'				rs=0.347 p=0.008	rs=0.397 p=0.002	rs=0.079 p=0.557	rs=-0.203 p=0.364	rs=-0.329 p=0.135	rs=-0.035 p=0.877	rs=-0.214 p=0.351
Em tr					rs=0.186 p=0.159	rs=0.131 p=0.368	rs=-0.472 p=0.076	rs=-0.449 p=0.094	rs=-0.107 p=0.703	rs=-0.443 p=0.098
Am tr						rs=0.128 p=0.380	rs=0.200 p=0.475	rs=0.033 p=0.908	rs=0.550 p=0.034	rs=0.297 p=0.283
FAC							rs=-0.097 p=0.630	rs=0.019 p=0.924	rs=0.303 p=0.124	rs=0.097 p=0.638
LS baz								rs=0.597 p=0.001	rs=0.055 p=0.786	rs=0.815 p<0.001
LS med									rs=0.261 p=0.188	rs=0.794 p<0.001
LS ap										rs=0.549 p=0.004

<sup>1</sup> Spearmanova korelace a její statistická významnost

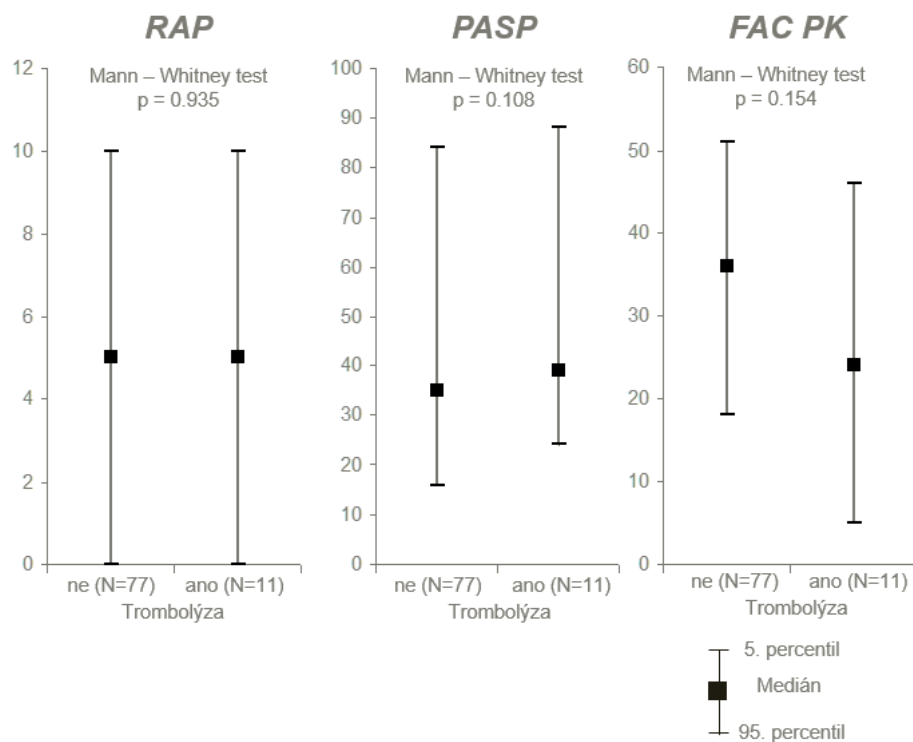
Skupina pacientů s PFO se významně nelišila od pacientů bez PFO v parametrech velikosti ani funkce PK, jak ukazuje spodní část tabulky 8. Statisticky jednoznačně významně byl vyšší výskyt aneuryzmatu mezišifňové přepážky ve skupině s PFO (14 pacientů [45%] vs. 4 [9%], p=0,0002)

#### 6.4. Srovnání skupiny pacientů podle rizikové stratifikace plicní embolie

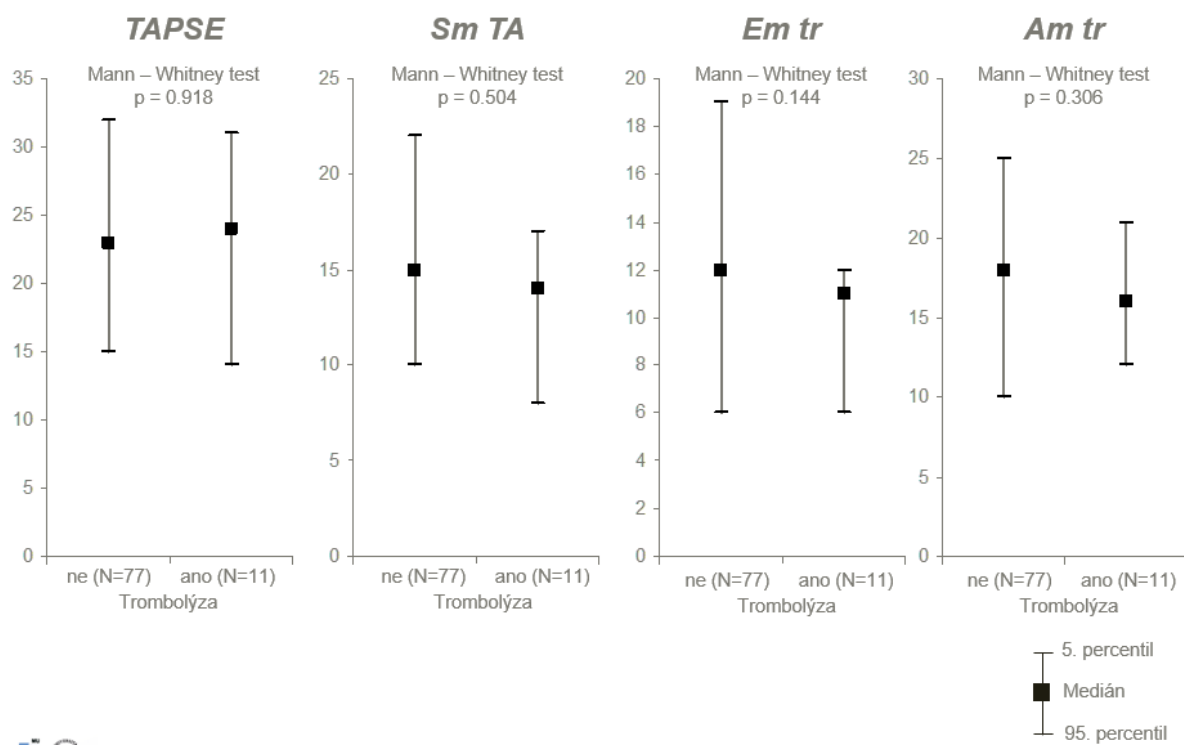
High-risk forma akutní PE byla diagnostikována u 11 (12,5%) pacientů, medium-risk PE u 43 (48,8%) pacientů a low-risk PE u 34 (38,6%) pacientů.

Byly porovnány 2 skupiny pacientů se středně a níže rizikovou formou akutní PE (N=77), kteří byli léčeni antikoagulací se skupinou jedinců s vysoce rizikovou formou PE (n=11) léčených systémovou trombolýzou. Nebyl nalezen signifikantní rozdíl v přítomnosti komorbidit, rozměrech, systolické funkci PK (Graf 5 a 6 a Tab. 15). V souboru pacientů léčených trombolýzou byla evidentní tendence k vyšším hodnotám NT-proBNP a vyšší tenzi v plicnici, ale statisticky významný rozdíl byl prokázán pouze mezi hodnotami srdečního troponinu T (0,18/0,07(0,01;1,09) vs. 0,10/0,02(0,00;0,33  $\mu\text{g/l}$ ,  $p=0,008$ ) (Tab. 15).

**Graf 5.** Srovnání parametrů (odhad tlaku v PS, odhad systolického tlaku v plicnici a funkce PK) mezi skupinami podle rizikovosti a léčby PE



**Graf 6.** Srovnání parametrů funkce PK mezi skupinami podle rizikovosti a léčby



**Tabulka 15.** Srovnání výskytu komorbidit a výsledků parametrů morfologie a funkce pravé komory mezi skupinami pacientů podle rizikovosti plicní embolie a léčby trombolýzou

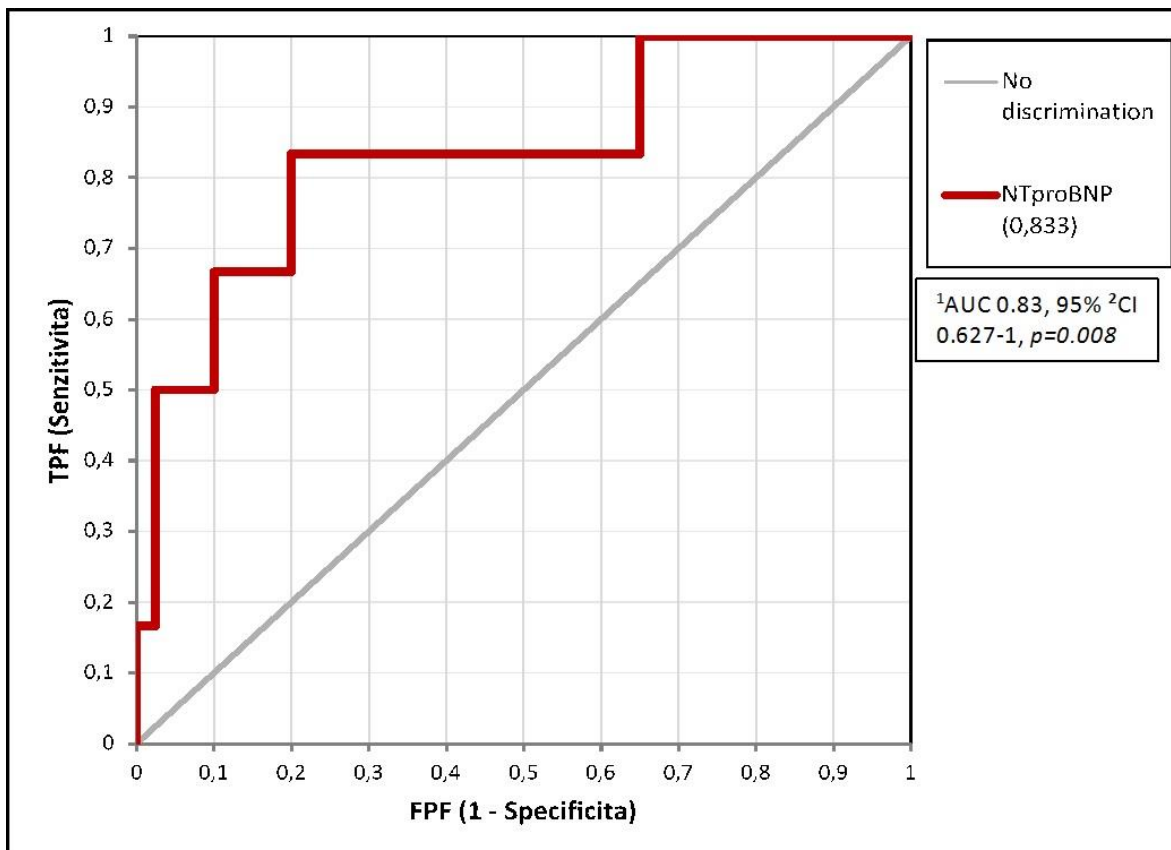
	Vysoce riziková plicní embolie léčená systémovou trombolýzou		p <sup>1</sup>
	- (n=77)	+ (n=11)	
<b>Troponin T</b> (ng/L)	0.10/0.02(0.00;0.33)	0.18/0.07(0.01;1.09)	<b>0.008</b>
<b>NT-proBNP</b> (ng/L)	2 683.6/919.6(63.9;10 144.0)	3 061.4/3 005.0(276.4;5 558.0)	0.066
<b>RVd</b> (mm)	30.6/30.0(22.0;41.0)	32.9/35.0(21.0;44.0)	0.245
<b>RVAd</b> (cm <sup>2</sup> )	23.1/22.5(14.7;31.8)	23.1/24.1(15.7;29.7)	0.974
<b>RVAs</b> (cm <sup>2</sup> )	14.9/14.7(9.0;22.8)	16.5/16.8(8.9;22.9)	0.282
<b>RVd/LVd</b>	0.66/0.64(0.46;1.00)	0.75/0.77(0.45;1.00)	0.069
<b>FAC</b> (%)	35.5/36.5(18.0;51.0)	28.8/29.5(5.0;46.0)	0.154
<b>RV1</b> (mm)	41.2/41.0(31.0;52.0)	42.1/41.5(29.0;60.0)	0.866
<b>RV2</b> (mm)	32.2/32.0(23.0;45.0)	36.1/37.5(27.0;44.0)	0.113
<b>RV3</b> (mm)	70.4/70.0(56.0;84.0)	66.2/66.5(49.0;80.0)	0.150
<b>TAPSE</b> (mm)	24.1/23.5(15.0;32.0)	23.4/24.0(14.0;31.0)	0.918
<b>S'</b> (cm/s)	15.5/15.0(10.0;22.0)	14.1/14.5(8.0;17.0)	0.504
<b>Em tr</b> (cm/s)	11.9/12.0(6.0;19.0)	9.2/11.0(6.0;12.0)	0.144
<b>Am tr</b> (cm/s)	18.5/18.5(10.0;25.0)	16.6/16.0(12.0;21.0)	0.306
<b>LS baz</b> (%)	-19.7/-20.0(-37.0;-3.0)	-23.8/-18.0(-39.0;-10.0)	0.453
<b>LS med</b> (%)	-20.7/-22.0(-32.0;-7.0)	-18.2/-12.0(-30.0;-9.0)	0.511
<b>LS ap</b> (%)	-20.9/-21.0(-37.0;-5.0)	-17.0/-17.0(-26.0;-8.0)	0.332
<b>LS glob</b> (%)	-20.2/-21.0(-30.0;-7.0)	-19.0/-18.0(-25.0;-13.0)	0.602
<b>VCI ex</b> (mm)	15.6/15.0(9.0;23.0)	14.9/12.5(9.0;26.0)	0.412
<b>VCI in</b> (mm)	8.92/9.00(4.00;16.00)	12.3/11.0(6.0;21.0)	0.240
<b>RAP</b> (mmHg)	3.62/5.00(0.00;10.00)	3.50/2.50(0.00;10.00)	0.879
<b>PPG Tr</b> (mmHg)	35.5/28.0(15.0;73.5)	44.9/38.0(24.0;78.0)	0.099
<b>PASP</b> (mmHg)	39.4/34.0(16.0;82.0)	49.7/39.0(24.0;88.0)	0.106
<b>PU typ průtoku</b>			
1	n=31 (59.6%)	n=2 (50.0%)	0.377
2	n=13 (25.0%)	n=2 (50.0%)	
3	n=8 (15.4%)	n=0 (0.0%)	
<b>Komorbidity</b>			
Arteriální hypertenze	49	6	0.56
Fibrilace síní	9	1	0.84
CMP/TIA	7	1	1
ICHS	11	2	0.73
DM 2. typu	13	2	0.63
Flebotromboza	13	2	0.91
Plicní embolie	7	1	1
Malignita	10	3	0.21
Plicní onemocnění	3	1	0.43
Chron. renální selhání	3	0	0.5

<sup>1</sup> Mann-Whitney U test / chi-kvadrát test maximální věrohodnosti

## 6.5. Predikce výskytu klinických komplikací pomocí vstupně stanovených kardiomarkerů

Vstupně vyšetřený parametr NT-proBNP statisticky významně predikoval riziko výskytu cévní mozkové příhody (n=8) a pravděpodobné plicní hypertenze (n=12) v průběhu sledování. Na základě výsledku ROC analýzy byla stanovena cut-off hodnota NT-proBNP 2473 ng/L která predikuje výskyt nové CMP/TIA ve sledování se senzitivitou 83% a specificitou 80% (OR 20,0, area under curve (AUC) 0,83 [0,32 to 1,0]; P=0,008) (Graf 7).

**Graf 7.** Predikce výskytu klinicky manifestních ischemických cévních mozkových příhod/TIA (n=8) v průběhu sledování pomocí vstupně stanoveného NT-proBNP in \*receiver operating curve (ROC) analýze



**Zkratky:** <sup>1</sup>AUC – area under curve- plocha pod křivkou, <sup>2</sup>CI – confidence interval – interval spolehlivosti

\*optimální NT-proBNP cut-off hodnota 2473 ng/L (senzitivita 83%, specificita 80%, odds ratio 20.0, AUC 0.83 [0.32 to 1.0]; P=0.008)

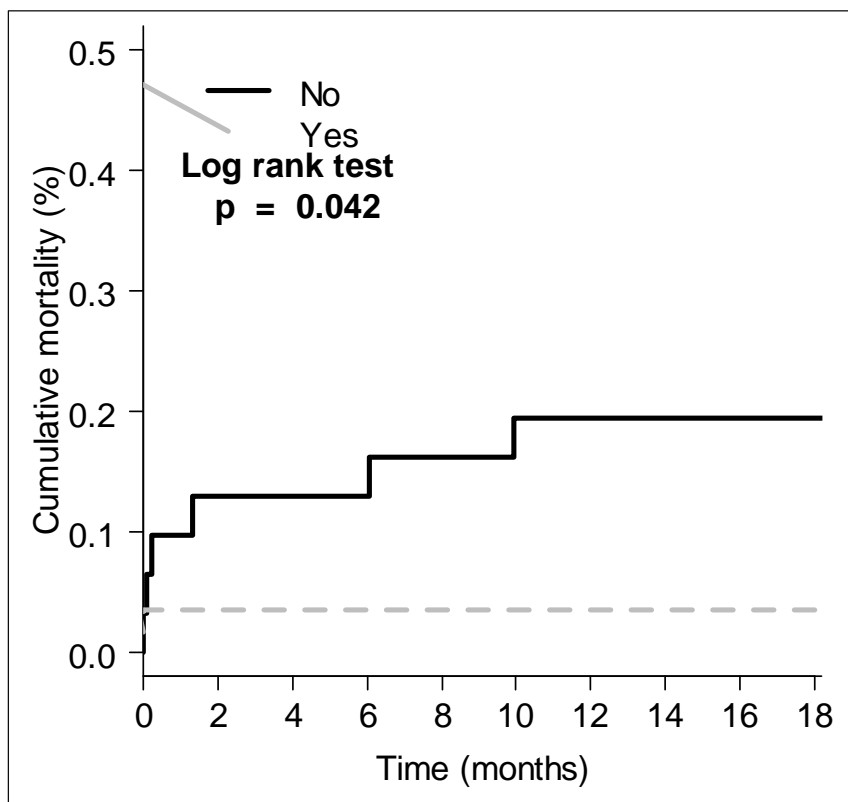
Cut-off hodnota NT-proBNP 1276 ng/L predikovala střední a vysokou echokardiografickou pravděpodobnost plicní hypertenze po 18 měsících sledování se senzitivitou 71%, specificitou 67% (OR 5, AUC 0,756, p=0,004).

Parametr hs-cTnT kromě diskriminace skupiny pacientů s high-risk PE vs. non-high-risk PE ( $0,18\pm 0,31$  vs.  $0,05\pm 0,09$  ng/L,  $p=0,006$ ), neměl prediktivní význam ve vztahu k chronickým klinicky relevantním komplikacím (stroke/TIA, plicní hypertenze, dlouhodobá mortalita).

### 6.6. Predikce mortality pomocí odhadu systolického tlaku v plicnici

Ačkoliv studie nebyla navržena jako mortalitní, tak byl nalezen prediktivní význam hodnoty PASP na dlouhodobou mortalitu v souboru. Přítomnost PFO, P-L zkratu ani hemodynamická závažnost PE neměla v našem souboru vliv na dlouhodobou mortalitu. Skupina pacientů se vstupní hodnotou PASP méně než 35 mmHg měla statisticky významně nižší mortalitu než skupina s hodnotou s pravděpodobnou plicní hypertenzí ( $p=0,042$ ) (Graf 8).

**Graf 8.** Predikovaná mortalita pomocí odhadu systolického tlaku v plicnici (rozhodovací mez 35 mmHg,  $p=0.042$ )





## 7. Diskuze

V našem prospektivním sledování bylo prokázáno, že u pacientů s akutní plicní embolií byla prevalence nových němých mozkových ischemických ložisek spojena s výskytem PFO s pravo-levým zkratem a tedy pravděpodobným mechanismem paradoxní embolizace i přes antikoagulační léčbu. Tato studie potvrzuje výsledky publikované v práci Clergeau MR et al., kteří prokázali výskyt PFO jako nezávislý prediktor ischemických ložisek mozku prokázaných DWI-MRI u pacientů s plicní embolií (93). V této práci bylo k diagnostice PFO využito méně přesné transtorakální echokardiografie, kdežto v našem souboru byla použita transesofageální echokardiografie jako průkaznější metoda pro diagnostiku PFO a zkratových toků v oblasti mezisíňového septa. Navíc naše studie přinesla, jako první v dostupné literatuře, jasný průkaz závislosti nově vzniklých ischemických ložisek na přítomnosti PFO, resp. P-L zkratu v době plánovaného ukončení antikoagulační léčby.

Paradoxní embolizace je důležitým patofyziologickým mechanismem u pacientů s žilním tromboembolismem. Klinická manifestace je rozmanitá, různě závažná a může být až život ohrožující. Cerebrovaskulární příhody jsou nejčastější klinickou manifestací předpokládané paradoxní embolizace, a to až u 45% pacientů s kryptogenní CMP/TIA (78, 79, 87, 99).

### *7.1. Skrínink patentního foramen ovale u pacientů s akutní plicní embolií*

Asi u jedné třetiny pacientů je možno echokardiograficky detekovat pravo-levý zkrat přes PFO. Ten je způsoben obráceným tlakovým gradientem mezi pravou a levou síní a může být příčinou zvýšeného rizika úmrtí, paradoxní embolizace a CMP (42, 93-95, 99).

PFO může být přítomno až u jedné třetiny zdravých jedinců. Prevalence PFO s věkem klesá, jak již bylo zmíněno výše. Podle Doyen et al. je v populaci jedinců s akutní plicní embolií PFO diagnostikováno v širokém rozmezí 19,5-56,1% v závislosti na použité metodě kontrastní echokardiografie a následná klinicky manifestní ischemická cévní příhoda byla zaznamenána u 17% pacientů s plicní embolií v průběhu 9 měsíců následného období sledování (95). Tyto výsledky korespondují jednak s incidencí PFO v našem souboru, které bylo iniciálně diagnostikováno u 31 pacientů (39,7%) a s výskytem klinicky manifestních

ischemických CMP v průběhu sledování, které byly zaznamenány u 8 pacientů (14%). Vzhledem k možnosti absence pozitivního nálezu na DWI-MR zobrazení mozku při klinicky zjevné cerebrovaskulární příhodě byl kalkulován kumulativní výskyt nových ischemických ložisek diagnostikovaných magnetickou rezonancí mozku a ischemických cévních mozkových příhod/TIA bez MRI korelátu během období sledování (100). Tento složený endpoint byl v našem souboru zaznamenán u 13 jedinců (22,4%) s kompletně dokončeným protokolem sledování, přičemž ve skupině s průkazem PFO se vyskytoval signifikantně frekventněji v porovnání se skupinou bez nálezu PFO (42,9% vs. 10,8%).

Naše studie byla provedena u skupiny pacientů s převažujícím zastoupením non-high risk forem akutní plicní embolie, 11 pacientů (14,1 %) bylo léčeno systémovou trombolýzou pro high-risk plicní embolii. Průměrné hodnoty odhadovaného systolického tlaku v plicnici, funkční a morfologické ukazatel pravé komory byly v obou porovnávaných skupinách (PFO přítomno vs. PFO nepřítomno) srovnatelné. Tento fakt podporuje hypotézu, že pro vznik paradoxní embolizace není obligátní přítomnost těžké plicní hypertenze a klidového pravo-levého zkratu. Na základě výsledků logistické regresní analýzy naší studie je průkaz hemodynamicky nevýznamného provokovaného pravo-levého zkratu asociován s vyšším rizikem vzniku nových ischemických ložisek v mozku v období sledování v porovnání s pouhým echokardiografickým nálezem PFO.

Jícnová echokardiografie je považována za referenční metodu pro zobrazení PFO a zkratových toků, přesto některé studie považují transthorakální echokardiografii s harmonickým zobrazením za srovnatelně senzitivní v detekci pravo-levých zkratů přes PFO, ale pouze v případě dobré vyšetřitelnosti pacienta (99). Pomocí transezofageální echokardiografie je rozpoznáno více jedinců s PFO než transtorakální echokardiografií, což naznačuje nutnost použití této metody v rámci screeningu PFO u pacientů s akutní PE i přes semiinvazivní charakter vyšetření. I přes tuto limitaci jsme, u všech jedinců zařazených do naší studie, při vyšší diagnostické senzitivitě TEE ve vztahu k průkazu PFO, provedli za klinicky stabilního stavu kontrastní TEE, bez výskytu jakýchkoliv komplikací spojených s tímto vyšetřením.

## *7.2. Skrínink žilního tromboembolismu u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou*

CMP je silným predisponujícím faktorem žilního tromboembolismu (1). U jedinců recentně hospitalizovaných pro ischemickou CMP se současně prokázaným PFO byla tromboembolická nemoc dokumentovaná pomocí CT venografie žil dolních končetin a angiografie plicnice u 10,5% (101). Silentní plicní embolie jsou u jedinců s kryptogenní CMP relativně časté a vyskytují se podle Tanislava et al. u 37% pacientů, přičemž hluboká žilní trombóza byla prokázána u 7% pacientů (102). Pokud je klinicky vyjádřená CMP hlavní diagnózou, může být PE nediodagnostikována. Vzhledem k předpokládané relativně vysoké incidenci tromboembolické nemoci by měl být tedy skrínink plicní embolie standardní součástí managementu pacientů s CMP.

## *7.3. Echokardiografie pravostranných oddílů*

Pravá komora je díky svým anatomickým zvláštnostem (výrazná trabekularizace, obtížnější přístupnost z echokardiografických projekcí) problematictější vyšetřitelná než komora levá (38, 96, 97, 103). Proto se při měření velikosti nebo funkce pravé komory setkáme s řadou chyb danou například špatnou delineací kontur endokardu komory, což v konečném důsledku vede k menší robustnosti takto získaných parametrů (104, 105). Tento fakt se nejvíce projevuje při hodnocení funkce pravé komory pomocí metody speckle tracking – deformační analýzy myokardu pravé komory, kde je nezbytné kvalitní zobrazení v základním dvojrozměrném zobrazení volné stěny PK, jinak není vyšetření touto metodou v klinické praxi použitelné. Speckle tracking longitudinální strain má podle dostupné literatury potenciál pro sledování pacientů s plicní hypertenzí (106) a relativně dobře koreluje s konvenčními parametry systolické funkce pravé komory (107). V našem souboru bylo vstupně hodnotitelných pouze 27 pacientů (30,7% z celku), což je významně méně než vyšetřitelnost tohoto deformačního parametru v souboru pacientů s infarktem myokardu pravé komory (108). Tento fakt je vysvětlitelný hyperventilací pacientů s akutní plicní embolií, která vede k negativnímu ovlivnění kvality získaných ultrazvukových obrazů. Problémy s nekvalitním zobrazením volné stěny PK ovlivnily pravděpodobně i stanovení FAC, vycházející z manuálního obtažení endokardu pravé komory v end-diastole resp. end-systole

(72 hodnotitelných nálezů, 81,8%). Navíc oba parametry nekorelovaly s hodnotou PASP a dalšími ukazateli systolické funkce pravé komory, proto v klinickém kontextu akutní plicní embolie nejsou prakticky využitelné.

V souboru jsme nezjistili výraznější vstupně diagnostikovanou dilataci pravé komory (v průměru i mediánu), měřením jak z parasternální projekce na dlouhou osu tak i z apikální 4dutinové projekce, více než polovina pacientů měla zcela normální rozměry PK. Plicní hypertenze u celkového souboru byla typicky lehká, normální hodnotu odhadovaného systolického tlaku v plicnici mělo 47,9% pacientů, při 18měsíční kontrole byly již hodnoty charakteristické pro normální tenzi v plicnici přítomny u 75% pacientů a normální rozměry pravé komory mělo více než 80% vyšetřených probandů. Tato skutečnost byla pravděpodobně dána menším zastoupením pacientů s rizikovými formami plicní embolie v našem souboru (iniciálně diagnostikovaná vysoce riziková forma nebo následná hemodynamická deteriorace pacientů se vstupně stratifikovanou středně rizikovou formou) v porovnání s mezinárodními registry, u nichž byla indikována léčba systémovou trombolýzou (12,5%).

#### ***7.4. Srovnání skupin podle rizikovosti plicní embolie***

Při srovnání skupin pacientů léčených trombolýzou (vysoce riziková skupina) se skupinou indikovanou k antikoagulační terapii (středně a nízké riziková skupina) byl nalezen pouze statisticky hraniční trend k průkazu horší systolické funkce pravé, dilataci PK, vyšším hodnotám odhadovaného systolického tlaku v plicnici a mírně vyšší hodnoty natriuretického peptidu NT-proBNP. Nízké hodnoty predikují podle Kuchera a spol. nekomplikovaný průběh PE (109), a naopak zvýšená hodnota spolu se známkami systolické dysfunkce pravé komory predikovala průběh komplikovaný (48). Statisticky významně se obě skupiny lišily pouze v hodnotě srdečního troponinu T, což odpovídá literárním údajům, které rovněž prokázaly prognostický význam elevace troponinu u pacientů s vysoce rizikovou formou plicní embolie a známkami dysfunkce pravé komory (51, 52). Z 11 pacientů léčených trombolýzou mělo 7 pacientů paradoxní pohyb mezikomorového septa, 1 pacientka utrpěla ischemickou CMP, u 6 pacientů bylo zjištěno aneuryzma mezisíňové přepážky, u 1 pacienta byly prokázány tranzientní tromby v pravostranných oddílech, 2 pacienti zemřeli za hospitalizace na masivní

PE, 1 pacientka zemřela následně na karcinom plic. Podání trombolýzy bylo nesignifikantním prediktorem mortality ( $p=0,067$ ).

### *7.5. Skrínink chronické tromboembolické plicní hypertenze a riziko mortality*

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je závažnou klinicky relevantní komplikací po prodělané akutní PE (1, 29, 72). Hodnoty PASP v době diagnózy akutní plicní embolie  $>50$  mmHg mohou podle publikovaných literárních údajů predikovat následný rozvoj CTEPH (41). V našem souboru mělo v době diagnózy akutní plicní embolie celkem 21 pacientů (24%) odhadovaný PASP  $>50$  mmHg a echokardiograficky pravděpodobná plicní hypertenze byla následně po 18 měsících sledování přítomna u 12 jedinců souboru (13,6%). Kritéria pravděpodobnosti plicní hypertenze v rámci skríninkového vyšetření se zaměřením na detekci plicní hypertenze byla kategorizována podle doporučení ESC (1). Přetrvávající závažná, symptomatická a katetrizačně verifikovaná prekapilární plicní hypertenze byla potvrzena pouze u 2 pacientů (3,1%). U jednoho pacienta byla diagnostikována chronická tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH), následně řešená endarterektomií plicnice. U druhého nemocného jsme potvrdili idiopatickou plicní arteriální hypertenzi s následným nasazením specifické léčby plicní hypertenze.

### *7.6. Mortalita a predikce komplikací*

Hospitalizační mortalita v celém souboru dosáhla 5% a korespondovala s prognostickou závažností pacientů s diagnostikovanými formami akutní plicní embolie. Časná mortalita byla tedy determinována dominantně hemodynamickým stavem způsobeným akutní plicní embolií. Jediným statisticky signifikantním prediktorem 1leté mortality v našem souboru byla hodnota odhadovaného PASP  $>35$  mmHg, což také koresponduje s literárními údaji (39, 40).

Zajímavým nálezem je možnost využít hodnoty NT-proBNP v predikci střední a vysoké echokardiografické pravděpodobnosti plicní hypertenze a klinicky manifestních cévních mozkových příhod.

### *7.7. Limitace práce*

Hlavními limitací studie byl relativně nízký počet selektovaných pacientů v souboru, kteří ukončili kompletně sledování a absolvovali protokol vyšetření. Další limitací je celkově nižší počet jedinců s rizikovými formami akutní plicní embolie.

## 8. Závěry

V naší práci jsme prokázali vyšší výskyt ischemických ložisek mozku až v delším časovém odstupu u pacientů po plicní embolii se současně přítomným patentním foramen ovale, resp. P-L zkratem. Vyšší byl i výskyt klinicky manifestních CMP a také kombinovaného endpointu, složeného z nových ischemických ložisek a klinických CMP/TIA bez MR korelátu. Patentní foramen ovale a průkaz pravo-levého zkratu byly v naší studii nezávislými prediktory výskytu nových němých ischemických lézí mozku.

Podařilo se nám prokázat pouze omezenou využitelnost parametrů velikosti a systolické funkce pravé komory v prognostické stratifikaci akutní plicní embolie. V diagnostice akutní plicní embolie je echokardiografie jen pomocnou metodou. Řada dobře získatelných parametrů morfologie i funkce PK dobře koreluje s PASP i laboratorními hodnotami NT-proBNP. Obtížně získatelným a tedy prakticky nevyužitelným parametrem byl longitudinální strain pravé komory v rámci deformační analýzy myokardu pomocí speckle tracking echokardiografie volné stěny pravé komory. Prokázali jsme vliv zvýšené hodnoty PASP na mortalitu v souboru. Byl zjištěn pouze trend k horší systolické funkci PK a vyšším hodnotám PASP u pacientů s hemodynamicky závažnější formou plicní embolie, ale obě skupiny se v echokardiografických parametrech statisticky významně nelišily. Jícnová echokardiografie je přesnou a bezpečnou metodou v diagnostice PFO a zdrojů embolizace u pacientů s akutní PE.

Zjistili jsme statisticky signifikantní význam kardiomarkerů v diagnostice a predikci komplikací u pacientů a akutní PE. Zvýšené hodnoty NT-proBNP predikují výskyt CMP resp. pravděpodobné PH v průběhu sledování a elevace hodnot troponinu T diskriminuje skupinu pacientů a vysoce rizikovou formou plicní embolie.

Kontrolní echokardiografické vyšetření má význam ve skríninku chronické tromboembolické plicní hypertenze.

### 8.1. Závěr pro praxi

Přítomnost PFO s bidirekčním tokem je asociována s vyšším rizikem vzniku ischemických ložisek v mozku zejména v delším časovém horizontu a nezávisle na

prognostických rizikových faktorech plicní embolie a mohla by diskriminovat skupinu pacientů vhodných ke katetrizačnímu uzávěru PFO. I proto by měla být echokardiografická identifikace PFO a pravo-levého zkratu standardní součástí časně echokardiografické rizikové stratifikace pacientů s akutní plicní embolií.



## 9. Literatura

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69, 69a-69k.
2. Rokyta R, Hutyra M, Jansa P. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa*. 2015;57(4):e257-96.
3. Kröger K, Küpper-Nybelen J, Moerchel C, Moysidis T, Kienitz C, Schubert I. Prevalence and economic burden of pulmonary embolism in Germany. *Vasc Med*. 2012;17(5):303-9.
4. Noboa S, Mottier D, Oger E, Group E-GS. Estimation of a potentially preventable fraction of venous thromboembolism: a community-based prospective study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(12):2720-2.
5. Widimský J, Malý J, Eliáš P, Lang O, Franc P, Roztočil K. Doporučení diagnostiky, léčby a prevence plicní embolie, verze 2007. *Cor Vasa*. 2008;2008(50(Suppl)):1S25-72.
6. Stein PD, Hull RD, Pineo G. Strategy that includes serial noninvasive leg tests for diagnosis of thromboembolic disease in patients with suspected acute pulmonary embolism based on data from PIOPED. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis. *Arch Intern Med*. 1995;155(19):2101-4.
7. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I9-16.
8. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83(3):416-20.
9. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144(3):165-71.
10. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism.

- A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101(5):886-92.
11. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f2492.
  12. Poli D, Cenci C, Antonucci E, Grifoni E, Arcangeli C, Prisco D, et al. Risk of recurrence in patients with pulmonary embolism: predictive role of D-dimer and of residual perfusion defects on lung scintigraphy. *Thromb Haemost.* 2013;109(2):181-6.
  13. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M. QR in V1--an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2003;24(12):1113-9.
  14. Buppajarntham S, Seetha Rammohan HR, Junpaparp P, Figueredo VM. Prognostic value of prolonged QTc interval in patients with acute pulmonary embolism. *Acta Cardiol.* 2014;69(5):550-5.
  15. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology.* 1993;189(1):133-6.
  16. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):1044-9.
  17. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;128(3):243; author reply 4-5.
  18. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique--comparison with pulmonary angiography. *Radiology.* 1992;185(2):381-7.
  19. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA.* 2006;295(2):172-9.

20. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317-27.
21. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(3):505-21.
22. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med.* 2004;45(9):1501-8.
23. Toney LK, Lewis DH, Richardson ML. Ventilation/Perfusion scanning for acute pulmonary embolism: effect of direct communication on patient treatment outcomes. *Clin Nucl Med.* 2013;38(3):183-7.
24. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298(23):2743-53
25. Kurzyrna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2002;90(5):507-11.
26. Nazeyrollas P, Metz D, Chapoutot L, Chabert JP, Maillier B, Maes D, et al. Diagnostic accuracy of echocardiography-Doppler in acute pulmonary embolism. *Int J Cardiol.* 1995;47(3):273-80.
27. Holley AB, Cheatham JG, Jackson JL, Moores LK, Villines TC. Novel quantitative echocardiographic parameters in acute PE. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;28(4):506-12.
28. Hutryra M, Vindiš D, Šaňák D, Skála T. Akutní plicní embolie a foramen ovale patens - opomíjená riziková stratifikace. *Cor Vasa.* 2011;53(6-7):348-52.
29. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by:

- Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
30. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2245-51.
  31. Koć M, Kostrubiec M, Elikowski W, Meneveau N, Lankeit M, Grifoni S, et al. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J*. 2016;47(3):869-75.
  32. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M, et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest*. 1997;112(5):1310-6.
  33. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.
  34. Agarwal S, Clark D, Sud K, Jaber WA, Cho L, Menon V. Gender Disparities in Outcomes and Resource Utilization for Acute Pulmonary Embolism Hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol*. 2015;116(8):1270-6.
  35. Panigada G, Masotti L, Rosi C, Teghini L, Cimolato B, Bertieri MC, et al. Thromboembolic burden, prognostic assessment and outcomes of females compared to males in acute pulmonary embolism. *Acta Clin Belg*. 2016:1-7.
  36. Nazeyrollas P, Metz D, Jolly D, Maillier B, Jennessaux C, Maes D, et al. Use of transthoracic Doppler echocardiography combined with clinical and electrocardiographic data to predict acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 1996;17(5):779-86.
  37. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest*. 2008;133(2):358-62.
  38. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1777-81.

39. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101(24):2817-22.
40. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest*. 2004;125(4):1539-45.
41. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation*. 1999;99(10):1325-30.
42. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation*. 1998;97(19):1946-51.
43. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):425-30.
44. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost*. 2009;7(3):391-8.
45. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;108(18):2191-4.
46. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuß G, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1669-77.
47. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2005;26(20):2166-72.
48. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112(11):1573-9.
49. Spirk D, Willenberg T, Aujesky D, Husmann M, Hayoz D, Baldi T, et al. Use of biomarkers or echocardiography in pulmonary embolism: the Swiss Venous Thromboembolism Registry. *QJM*. 2012;105(12):1163-9.

50. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 1988;9(5):534-40.
51. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Müllner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *BMJ*. 2003;326(7384):312-3.
52. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2003;123(6):1947-52.
53. Ferrari E, Moceri P, Crouzet C, Doyen D, Cerboni P. Timing of troponin I measurement in pulmonary embolism. *Heart*. 2012;98(9):732-5.
54. Becattini C, Lignani A, Masotti L, Forte MB, Agnelli G. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33(1):48-57.
55. Omar HR, Miller J, Mangar D, Camporesi EM. Experience with extracorporeal membrane oxygenation in massive and submassive pulmonary embolism in a tertiary care center. *Am J Emerg Med*. 2013;31(11):1616-7.
56. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N Engl J Med*. 1997;337(10):663-9.
57. Vojáček J, Kettner J, al. e. Plicní embolie. *Klinická kardiologie*. Hradec Králové: Nucleus HK; 2009. p. 571-658.
58. Bělohávek J, Dytrych V, Král A, Šmíd O, Linhart A. Závažná plicní embolie. *Interv Akut Kardiol*. 2011:6-13.
59. Marín V A, Gazmuri B JT, Andresen V M, Andresen M. [Thrombolytic therapy for submassive/ intermediate risk Pulmonary Embolism Evidence and suggestions after PEITHO trial]. *Rev Med Chil*. 2015;143(7):895-904.
60. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-11.
61. George B, Wallace EL, Charnigo R, Wingerter KE, Kapadia P, Gurley JC, et al. A retrospective analysis of catheter-based thrombolytic therapy for acute submassive and massive pulmonary embolism. *Vasc Med*. 2015;20(2):122-30.

62. Vavera Z. Plicní embolie ve světle nových doporučení. *Interv Akut kardiol.* 2015;14(2):77-83.
63. Azari A, Beheshti AT, Moravvej Z, Bigdelu L, Salehi M. Surgical embolectomy versus thrombolytic therapy in the management of acute massive pulmonary embolism: Short and long-term prognosis. *Heart Lung.* 2015;44(4):335-9.
64. Neely RC, Byrne JG, Gosev I, Cohn LH, Javed Q, Rawn JD, et al. Surgical Embolectomy for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism in a Series of 115 Patients. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(4):1245-51; discussion 51-2.
65. Gao H, Huang GY, Ma LL, Wang LX. Combined catheter thrombus fragmentation and fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Intern Med J.* 2011;41(9):687-91.
66. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ, Levy JR, Facchini FR, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. *Chest.* 2015;148(3):667-73.
67. Dalen JE, Stein PD. Are vena cava filters effective in the treatment of pulmonary embolism? *Am J Med.* 2013;126(10):851-2.
68. Maestre A, Trujillo-Santos J, Riera-Mestre A, Jiménez D, Di Micco P, Bascuñana J, et al. Identification of Low-Risk Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism for Outpatient Therapy. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(8):1122-9.
69. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost.* 2011;9(8):1500-7.
70. Piran S, Le Gal G, Wells PS, Gandara E, Righini M, Rodger MA, et al. Outpatient treatment of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2013;132(5):515-9.
71. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuß G, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):121-8.
72. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2257-64.

73. Vavera Z, Vojacek J, Pudil R, Maly J, Elias P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension after the first episode of pulmonary embolism? How often? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(1):125-9.
74. Klok FA, Mos IC, van Kralingen KW, Vahl JE, Huisman MV. Chronic pulmonary embolism and pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(2):199-204.
75. Popelová J. Otevřené foramen ovale a paradoxní embolizace. Vrozené srdeční vady v dospělosti. Praha 2003. p. 53-62.
76. Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, Burkule NJ, Fleishman CE, Hijazi ZM, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(8):910-58.
77. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):440-5.
78. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(7):797-802.
79. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2262-8.
80. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988;318(18):1148-52.
81. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet.* 1988;2(8601):11-2.
82. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med.* 2001;345(24):1740-6.
83. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(6):461-76.
84. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, Chaudhry FA, Grimm RA, Kronzon I, et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(1):1-42.



85. Honěk J. Katetrizační uzávěr foramen ovale patens u potápěčů. *Kardiologicka Revue*. 2015;17(1):25-7.
86. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012;366(11):991-9.
87. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1083-91.
88. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1092-100.
89. Messé SR, Kent DM. Still no closure on the question of PFO closure. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1152-3.
90. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, Furlan AJ, Reisman M, Carroll JD, et al. Device Closure of Patent Foramen Ovale After Stroke: Pooled Analysis of Completed Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(8):907-17.
91. Capodanno D, Milazzo G, Vitale L, Di Stefano D, Di Salvo M, Grasso C, et al. Updating the evidence on patent foramen ovale closure versus medical therapy in patients with cryptogenic stroke: a systematic review and comprehensive meta-analysis of 2,303 patients from three randomised trials and 2,231 patients from 11 observational studies. *EuroIntervention*. 2014;9(11):1342-9.
92. Lehmann R, Fichtlscherer S, Baldauf H, Schächinger V, Auch-Schwelck W, Zeiher AM, et al. Ten years of experience with closure of persistent foramen ovale: patient characteristics and outcomes. *J Cardiol*. 2014;64(2):113-6.
93. Clergeau MR, Hamon M, Morello R, Saloux E, Viader F. Silent cerebral infarcts in patients with pulmonary embolism and a patent foramen ovale: a prospective diffusion-weighted MRI study. *Stroke*. 2009;40(12):3758-62.
94. Goliszek S, Wiśniewska M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, Cieurzyński M, Kostrubiec M, et al. Patent foramen ovale increases the risk of acute ischemic stroke in patients with acute pulmonary embolism leading to right ventricular dysfunction. *Thromb Res*. 2014;134(5):1052-6.

95. Doyen D, Castellani M, Mocerri P, Chiche O, Lazdunski R, Bertora D, et al. Patent foramen ovale and stroke in intermediate-risk pulmonary embolism. *Chest*. 2014;146(4):967-73.
96. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
97. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
98. van der Worp HB, Claus SP, Bär PR, Ramos LM, Algra A, van Gijn J, et al. Reproducibility of measurements of cerebral infarct volume on CT scans. *Stroke*. 2001;32(2):424-30.
99. Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(4):403-15.
100. Tanislav C, Grittner U, Fazekas F, Thijs V, Tatlisumak T, Huber R, et al. Frequency and predictors of acute ischaemic lesions on brain magnetic resonance imaging in young patients with a clinical diagnosis of transient ischaemic attack. *Eur J Neurol*. 2016;23(7):1174-82.
101. Lapergue B, Decroix JP, Evrard S, Wang A, Bendetowicz D, Offroy MA, et al. Diagnostic Yield of Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism by Combined CT Venography and Pulmonary Angiography in Patients with Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *Eur Neurol*. 2015;74(1-2):69-72.
102. Tanislav C, Puisse M, Pabst W, Reichenberger F, Grebe M, Nedelmann M, et al. High frequency of silent pulmonary embolism in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Stroke*. 2011;42(3):822-4.
103. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117(11):1436-48.
104. Meluzín J, Spinarová L, Bakala J, Toman J, Krejčí J, Hude P, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-

- invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J*. 2001;22(4):340-8.
105. Pinedo M, Villacorta E, Tapia C, Arnold R, López J, Revilla A, et al. Inter- and intra-observer variability in the echocardiographic evaluation of right ventricular function. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(7):802-9.
106. Fukuda Y, Tanaka H, Sugiyama D, Ryo K, Onishi T, Fukuya H, et al. Utility of right ventricular free wall speckle-tracking strain for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(10):1101-8.
107. Lee JH, Park JH, Park KI, Kim MJ, Kim JH, Ahn MS, et al. A comparison of different techniques of two-dimensional speckle-tracking strain measurements of right ventricular systolic function in patients with acute pulmonary embolism. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2014;22(2):65-71.
108. Hutyra M, Skála T, Horák D, Köcher M, Tüdös Z, Zapletalová J, et al. Echocardiographic assessment of global longitudinal right ventricular function in patients with an acute inferior ST elevation myocardial infarction and proximal right coronary artery occlusion. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(3):497-507.
109. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107(12):1576-8.

## 10. Souhrn

### **Cíl:**

Prokázat vyšší výskyt ischemických ložisek mozku u pacientů s akutní plicní embolií a současně přítomným patentním foramen ovale (PFO) a určit praktický význam echokardiografie ve stanovení prognózy a výskytu komplikací u pacientů po prodělané akutní plicní embolií (PE).

### **Soubor a metodika:**

Prospektivně bylo vyšetřeno 88 pacientů s akutní plicní embolií (průměrný věk 62.7 let, medián 66 let). Sledování dokončilo 64 jedinců. V rámci protokolu byli pacienti vstupně vyšetřeni kontrastní jícnovou echokardiografií (TEE) se zaměřením na morfologii a funkci obou komor, detekci PFO a průkaz intrakardiálního zkratu. Byla provedena magnetická rezonance (MR) mozku se zaměřením na detekci ischemických ložisek a opakována po 12 měsících v době plánovaného ukončení antikoagulační terapie. Kontrolní echokardiografické vyšetření bylo provedeno již jen transthorakálně. Soubor byl dle přítomnosti PFO a pravo-levého zkratu (P-L zkrat) rozdělen na skupiny: PFO+ (n=34) a PFO- (n=50), resp P-L zkrat+ (n=30) a P-L zkrat- (n=54).

Dále byly hodnoceny vztahy mezi echokardiografickými a laboratorními parametry ve vztahu k riziku mortality, cévní mozkové příhody (CMP) a vývoji plicní hypertenze (PH). Byly porovnány skupiny podle rizika a léčebné strategie PE (vysoce riziková vs. středně/nízce riziková skupina).

### **Výsledky:**

Ve skupině PFO+ prokázán statisticky nevýznamně vyšší výskyt ischemických ložisek mozku na MR při vstupním vyšetření (20 vs. 11 v podskupinách MR+ vs. MR-, resp. ve skupině PFO- 19 vs. 28,  $p=0.063$ ) a ve skupině P-L zkrat+ (18 vs. 10) proti P-L zkrat- (21 vs. 29),  $p=0,098$ . Při kontrolní MR mozku byl prokázán jednoznačně statisticky významný nárůst ischemických ložisek mozku ve skupině PFO+ (7 vs.14) proti PFO- (2 vs.35),  $p=0.008$  a P-L zkrat+ (7 vs.11) proti P-L zkrat- (2 vs. 38),  $p=0.002$ .

Vstupní hodnoty troponinu T (cTnT) byly 0.11/0.02(0.00; 0.33)  $\mu\text{g/l}$ , (průměr/medián/5-95 percentil) a N-terminální frakce mozkového natriuretického peptidu

(NT-proBNP) 2744.3/1276.0(63.9; 10144.0) ng/l. Rozměry pravé komory (PK) (mm) byly následující: RVd 30.9/31.0(22.0;41.0), RV1 41.3/41.0(31.0;53.0), RV2 32.7/32.5(23.0;45.0), RV3 69.8/69.0(54.0;84.0). Odhadovaný systolický tlak v plicnici (PASP) vstupně byl 40.3/35.0(16.0;85.0) mmHg, TAPSE 24.1/24.0(15.0;32.0) mm a S' 15.6/15.0(10.0;22.0) cm/s. Při kontrolním vyšetření byly normální hodnoty rozměrů PK, TAPSE a S' měřeny u >80% vyšetřených. PASP jevil tendenci ke zlepšení 29.3/28.0(17.0;45.0). Ve skupině s vysoce rizikovou PE (n=11) byly signifikantně vyšší hodnoty cTnT (0.18/0.07(0.01;1.09) vs. 0.10/0.02(0.00;0.33), p=0.008). Skupina se vstupním PASP ≤35 mmHg měla významně nižší dlouhodobou mortalitu. NT-proBNP >2473 ng/L predikoval následný výskyt CMP (n=8) se senzitivitou 83%, specificitou 80%, area under curve (AUC) 0.833. NT-proBNP >1276 ng/L predikoval pravděpodobnou PH (n=12) se senzitivitou 71%, specificitou 67%, AUC 0.756.

#### **Závěry:**

Přítomnost PFO s bidirekčním tokem je asociována s vyšším rizikem vzniku ischemických ložisek v mozku zejména v delším časovém horizontu a nezávisle na prognostických rizikových faktorech plicní embolie a mohla by diskriminovat skupinu pacientů vhodných ke katetrizačnímu uzávěru PFO.

Řada echokardiografických parametrů dobře koreluje s PASP i NT-proBNP, který predikuje výskyt CMP resp. pravděpodobné PH v průběhu sledování a cTnT, který vymezuje skupinu pacientů s rizikovou formou PE.

#### **Klíčová slova:**

plicní embolie, patentní foramen ovale, echokardiografie, pravá komora, srdeční troponin T, natriuretické peptidy, ischemická cévní mozková příhoda, plicní hypertenze

## 11. Summary

### **Objective:**

To demonstrate a higher incidence of ischemic lesions in the brain in patients with acute pulmonary embolism and simultaneously present patent foramen ovale (PFO) and to identify practical significance of echocardiography in determining prognosis and incidence of complications in patients with acute pulmonary embolism (PE).

### **Material and methods:**

Prospectively, 88 patients with acute pulmonary embolism (mean age 62.7 years, median 66 years) were examined. Of those, 64 completed the monitoring. According to the protocol, the patients were initially examined by contrast transesophageal echocardiography (TEE) with a focus on the morphology and function of both ventricles and the detection of PFO and intracardiac shunt. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain was performed, focused on the detection of ischemic lesions. The control brain MRI was repeated after 12 months, in the time of planned anticoagulation withdrawal. The control echocardiography was only transthoracic (TTE). Based on the presence of PFO, the patients were divided into the following groups: PFO+ (n=34) and PFO- (n=50), and right to left (R-L) shunt+ (n=30) and R-L shunt- (n=54).

Furthermore were assessed relations between echocardiographic and laboratory parameters related to the risk of mortality, ischemic stroke and the development of pulmonary hypertension (PH) in the follow-up. The groups were compared according to the risk and treatment strategies of PE (high-risk vs. moderate / low-risk group).

### **Results:**

In the PFO+ group, a statistically non-significantly higher incidence of ischemic lesions in the brain was demonstrated by MRI at baseline (20 vs. 11 in the MR+ vs. MR- subgroups, and 19 vs. 28 in the PFO- group;  $p=0.063$ ) and in the R-L shunt+ group (18 vs. 10) as compared with R-L shunt- group (21 vs. 29;  $p=0.098$ ). The repeated brain MRI (18 months later) showed a clearly statistically significant increase in ischemic lesions in the brain in the PFO+ group (7 vs. 14) as compared with PFO- (2 vs. 35;  $p=0.008$ ), and R-L shunt+ (7 vs. 11) as compared with R-L shunt- (2 vs. 38;  $p=0.002$ ).

Baseline levels of cardiac T (cTnT) were 0.11/0.02 (0.00; 0.33) µg/l, (mean/median/5-95th percentile) a N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) 2744.3/1276.0 (63.9; 10144.0) ng/l. Right ventricular (RV) diameters (mm) were: RVd 30.9/31.0 (22.0;41.0), RV1 41.3/41.0(31.0;53.0), RV2 32.7/32.5(23.0;45.0), RV3 69.8/69.0(54.0;84.0). Baseline pulmonary systolic pressure (PASP) was 40.3/35.0 (16.0;85.0) mmHg, TAPSE 24.1/24.0(15.0;32.0) mm a S' 15.6/15.0 (10.0;22.0) cm/s. Normal follow-up RV diameters, TAPSE a S' were obtained in >80% patients. There was a trend toward normalization in PASP 29.3/28.0 (17.0;45.0). In high-risk PE group were significantly higher levels of cTnT (0.18/0.07 (0.01;1.09) vs. 0.10/0.02(0.00;0.33), p=0.008). Patients with PASP ≤35 mmHg were in lower risk of long-term mortality. NT-proBNP >2473 ng/L was significant predictor of stroke (n=8) (sensitivity of 83%, specificity of 80%, area under curve - AUC 0.833). NT-proBNP >1276 ng/L was predictor of PH (n=12) (sensitivity of 71%, specificity of 67%, AUC 0.756).

#### **Conclusions:**

The presence of PFO with bidirectional flow is associated with an increased risk of ischemic lesions in the brain, especially in the long term follow-up and independent of prognostic risk factors of pulmonary embolism, and could discriminate a group of patients eligible for PFO closure.

Many echocardiographic parameters are well correlated with both PASP and NT-proBNP, which predicts the occurrence of stroke and also presence of probable PH during monitoring and with cTnT, which is the parameter able to identify the group of patients with high-risk PE.

#### **Keywords:**

pulmonary embolism, patent foramen ovale, echocardiography, right ventricle, troponin T, natriuretic peptides, ischemic stroke, pulmonary hypertension

## 12. Seznam tabulek, obrázků a grafů

**Tabulka 1.** Rizikové faktory žilní tromboembolie

**Tabulka 2.** Wellsovo skóre

**Tabulka 3.** Revidované ženevské skóre

**Tabulka 4.** Původní a zjednodušená verze PESI

**Tabulka 3.** Relativní a absolutní kontraindikace podání TL

**Tabulka 4.** Echokardiografie - použité zkratky a rozhodovací meze pro jednotlivé vyšetřené parametry

**Tabulka 7.** Základní charakteristiky pacientů

**Tabulka 8.** Základní charakteristiky souboru vyšetřených TEE a MR mozku

**Tabulka 9.** Vztah mezi PFO a P-L zkratu k pozitivnímu nálezu na MR mozku

**Tabulka 10.** Výskyt složeného endpointu nových ischemických ložisek diagnostikovaných magnetickou rezonancí mozku a ischemických cévních mozkových příhod/TIA bez MRI korelátu během doby sledování.

**Tabulka 11.** Predikční schopnost PFO a P-L zkratu pro pozitivní nálezu na MR mozku

**Tabulka 12.** Popisná statistika echokardiografických parametrů

**Tabulka 13.** Korelace mezi echokardiograficky predikovaným systolickým tlakem v plicnici (PASP) a parametry morfologie pravé komory

**Tabulka 14.** Korelace mezi echokardiograficky predikovaným systolickým tlakem v plicnici (PASP) a parametry funkce pravé komory

**Tabulka 15.** Srovnání výskytu komorbidit a výsledků parametrů morfologie a funkce pravé komory mezi skupinami pacientů podle rizikovosti plicní embolie a léčby trombolýzou

**Obrázek 1.** TTE, D-shape levé komory při útlaku dilatovanou PK

**Obrázek 2.** TEE, tromby v pravé síni

**Obrázek 3.** TTE, dilatace pravostranných oddílů při CTEPH

**Obrázek 4.** TEE, dlouhý odlitkový trombus zachycený v kanálu PFO

**Obrázek 5.** Průběh zařazení pacientů do sledování

**Obrázek 6.** Kontrastní TEE, průkaz pravo-levého zkratu přes PFO



**Obrázek 7.** TTE, metoda speckle tracking volné stěny PK

**Obrázek 8.** Magnetická rezonance mozku A. fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sekvence B. diffusion-weighted imaging (DWI) sekvence se znázorněním ischemických lézí

**Graf 1.** Věk a pohlaví pacientů

**Graf 2.** Hmotnost a BMI pacientů

**Graf 3.** Terapie plicní embolie

**Graf 4.** Rozložení hodnot NT-proBNP a troponinu T

**Graf 5.** Srovnání parametrů (odhad tlaku v PS, odhad systolického tlaku v plicnici a funkce PK) mezi skupinami podle rizikovosti a léčby PE

**Graf 6.** Srovnání parametrů funkce PK mezi skupinami podle rizikovosti a léčby

**Graf 7.** Predikce výskytu klinicky manifestních ischemických cévních mozkových příhod/TIA

**Graf 8.** Predikovaná mortalita pomocí odhadu systolického tlaku v plicnici

## 13. Přehled publikací a přednášek autora

### 13.1. Publikace související s dizertační prací

#### ***Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF***

Šaňák D, Hutyra M, Král M, Veverka T, Bártková A, Kunčarova A, Dorňák T, Franc D, Kaňovský P, Fedorco M, Galuzska J, **Vindiš D**, Skála T, Táborský M, Čecháková E, Tüdös Z, Černá M, Köcher M, Úlehlová J, Slavík L, Zapletalová J, Langová K, Herzig R, Školoudík D. Heart arrhythmias in young patients with cryptogenic ischemic stroke. *Cesk Slov Neurol N* 2015, 78 (6): 669-674. (IF 0,209)

Sionova M, Blasko P, Jirous S, **Vindis D**, Rokyta R, Posch L, Motovska Z. Number of severe bleeding complications according to classification used: Is unified classification of bleeding complications really necessary? *Cardiol J*. 2015;22(6):665-74. (IF 1,130)

Sanak D, Hutyra M, Kral M, Bartkova A, Zapletalova J, Fedorco M, Veverka T, **Vindis D**, Dornak T, Skala T, Skoloudik D, Taborsky M, Kanovsky P. Paroxysmal atrial fibrillation in young cryptogenic ischemic stroke: A 3-week ECG Holter monitoring study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015 Jun;159(2):283-7. (IF 0,924)

Šaňák D, Hutyra M, Král M, Bártková A, Zapletalová J, Fedorco M, Veverka T, **Vindiš D**, Dorňák T, Skála T, Školoudík D, Táborský M, Kaňovský P. Atrial fibrillation in young ischemic stroke patients: an underestimated cause? *Eur Neurol*. 2015;73(3-4):158-63. (IF 1,403)

Král M, Šaňák D, Veverka T, Hutyra M, **Vindiš D**, Bártková A, Kunčarova A, Dorňák T, Čecháková E, Herzig R, Langová K, Kaňovský P, Školoudík D. Troponin T: Correlation with location and volume of acute brain infarction. *Int J Cardiol*. 2015 Feb 15;181:127-32. (IF 4,638)

Václavík J, Špínar J, **Vindiš D**, Vítovec J, Widimský P, Číhalík Č, Linhart A, Málek F, Táborský M, Dušek L, Jarkovský J, Fedorco M, Felšöci M, Miklík R, Pařenica J. ECG in

patients with acute heart failure can predict in-hospital and long-term mortality. Intern Emerg Med. 2014 Apr;9(3):283-91. (IF 2,624)

Král M, Šaňák D, Veverka T, Hutýra M, **Vindiš D**, Kunčarová A, Bártková A, Dorňák T, Švábová M, Kubíčková V, Zapletalová J, Herzig R, Školoudík D. Troponin T in acute ischemic stroke. Am J Cardiol. 2013 Jul 1;112(1):117-21. (IF 3,425)

Marek D, **Vindis D**, Kocianova E. Real time 3-dimensional transesophageal echocardiography is more specific than 2-dimensional TEE in the assessment of left atrial appendage thrombosis. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013 Mar;157(1):22-6. (IF 1,661)

Kral M, Skoloudik D, Sanak D, Veverka T, Bartkova A, Dornak T, Hutýra M, **Vindis D**, Ulehlova J, Slavik L, Svabova M, Kubickova V, Herzig R, Kanovsky P. Assessment of relationship between acute ischemic stroke and heart disease--protocol of a prospective observational trial. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012 Sep;156(3):284-9. (IF 0,990)

***Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech***

**Vindiš D**, Hutýra M, Šaňák D, Král M, Čecháková E, Zapletalová J, Littnerová S, Adam T, Přeček J, Táborský M. Role of echocardiography and cardiac biomarkers in prediction of in-hospital mortality and long-term risk of brain infarction in pulmonary embolism patients. Cor et Vasa (přijato k publikaci)

**Vindiš D**, Hutýra M, Přeček J, Šaňák D, Král M, Littnerová S, Táborský M. Význam echokardiografie ve stanovení prognózy a výskytu komplikací u pacientů po prodělané akutní plicní embolii. Interv Akut Kardiol 2016; 15(1): 8–16.

***Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech***

Hutyra M, Pavlů L, Šaňák D, Přeček J, Köcher M, Tüdös Z, Skála T, Moravec O, **Vindiš D**, Táborský M. Význam echokardiografie v diagnostice kardioembolizačních zdrojů ischemické cévní mozkové příhody. *Cor et Vasa* 58 (2016) 261–272.

Hutyra M, **Vindiš D**, Šaňák D, Skála T. Akutní plicní embolie a foramen ovale patens - opomíjená riziková stratifikace. *Cor Vasa*. 2011;53(6-7):348-52.

***Publikovaná abstrakta***

**Vindiš D.**, Hutyra M., Littnerová S., Táborský M. Význam echokardiografických a laboratorních parametrů v predikci mortality, výskytu cévní mozkové příhody a vývoje plicní hypertenze u pacientů s plicní embolií. Komentovaný poster. XXIV. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 16.5.2016. Sborník abstrakt.

**Vindiš D**, Hutyra M, Cechakova E, Littnerova S, Taborsky M. Paradoxical embolization to the brain in patients with acute pulmonary embolism and confirmed patent foramen ovale with bidirectional shunt, results of prospective monitoring. Poster. Evropský kongres echokardiografie a zobrazovacích metod - EuroEcho Imaging, Sevilla, Španělsko, 2.12.2015. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging Abstracts Supplement* (2015) 16 (Supplement 2), ii121.

**Vindiš D.** Paradoxní embolizace do mozku u pacientů s akutní plicní embolií a současně prokázaným patentním foramen ovale s bidirekčním tokem – výsledky prospektivního sledování. Přednáška. Konference vědeckých prací studentů DSP LF UP v Olomouci. 8.9.2015. Sborník abstrakt.

**Vindiš D**, Hutyra M, Čecháková E, Blaha M, Jarkovský J, Táborský M. Paradoxní embolizace do mozku u pacientů s akutní plicní embolií a současně prokázaným patentním foramen ovale s bidirekčním tokem – výsledky prospektivního sledování. Poster. XXIII. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 26.5.2015. Sborník abstrakt.

**Vindiš D**, Hutyra M, Jarkovský J, Blaha M, Táborský M. Význam a porovnání echokardiografických parametrů v diagnostice plicní embolie. Přednáška. XXII. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 6.5.2014. Sborník abstrakt.

**Vindiš D**, Hutyra M, Čecháková E, Táborský M. Význam průkazu patentního foramen ovale s bidirekčním tokem v rizikové stratifikaci pacientů s akutní plicní embolií – první výsledky prospektivního sledování. Přednáška. XXI. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 6.5.2013. Sborník abstrakt.

**Vindiš D**, Hutyra M, Čecháková E, Táborský M. Význam průkazu patentního foramen ovale s bidirekčním tokem v rizikové stratifikaci pacientů s akutní plicní embolií. Přednáška. XIX. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 4.5.2011. Sborník abstrakt.

#### ***Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech***

**Vindiš D**. Akutní plicní embolie – zobrazovací metody. Přednáška. Společný seminář interních klinik FN Olomouc, 30.11.2010.

### ***13.2. Ostatní publikace***

#### ***Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF***

Richter D, Sluka M, **Vindiš D**, Ostranský J, Táborský M. Symptomatic in-stent restenosis due to complete stent fracture treated with drug coated balloon. Minerva Cardioangiol. 2016 Dec;64(6):707-709. (IF 0,752)

#### ***Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech***

**Vindiš D**, Třeštík P, Němec P, Študentová H, Purulentní perikarditida s tamponádou. Interv Akut Kardiol 2007; 6(5): 192-194.

Richter D, Sluka M, **Vindiš D**, Ostranský J, Škvařilová M, Táborský M. Intervenční léčba in-stent restenóz dedikovanými „drug coated“ balonky SeQuent® Please (B. Braun

Melsungen AG) - 5letý prospektivní registr s koronarografickými kontrolami. Interv Akut Kardiol 2016; 15(3): 114-118.

Přeček J, Tüdös Z, Hutyra M, Kováčik F, **Vindiš D**, Prouzová Z, Táborský M. Primární angiosarkom srdce v multimodálním zobrazení – kasuistika a přehled literatury. Cor et Vasa 58 (2016) 478–483.

Štípal R, Ostřanský J, Richter D, Škvařilová M, **Vindiš D**. Integrity - nová sinusoidní technologie koronárního stentu. Interv Akut Kardiol 2012; 11(5-6): 183-186.

Folwarczny P, Hutyra M, **Vindiš D**, Axmann K, Táborský M. Benefit of echocardiography for hemodynamic monitoring and identification of volume therapy responders in intensive care [Přínos echokardiografie pro hemodynamickou monitoraci a identifikaci responderů volumové terapie v intenzivní péči]. Cor et Vasa 2011, 53 (12): 693-697.

Kopecký J, Januška J, Škňouřil L, Branny M, **Vindiš D**, Gerold J, Veselý J, Horká T, Tesař K. Vysokoprůtoková arteriovenózní malformace pravé ledviny - příčina pravostranného srdečního selhání. Cor Vasa 2008;50(5):200–203.

### ***Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech***

Heinc P, Táborský M, **Vindiš D**. Strategie antikoagulační a antiagregační léčby u kardiologicky nemocných. Interní Med. 2011; 13(1): 24-27.

### ***Publikovaná abstrakta***

**Vindiš D**, Hutyra M, Kováčik F, Přeček J, Táborský M. Bronchogenní karcinom prorůstající přes plicní žílu do levé síně. Poster. XX. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 15.5.2012. Sborník abstrakt.

**Vindiš D**, Hutyra M, Folwarczny P, Sluka M, Táborský M. Ruptura posteromediálního papilárního svalu jako příčina fatálního kardiogenního šoku. Poster. XVIII. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 17.5.2010. Sborník abstrakt.

**Vindiš D**, Hutyra M, Folwarczny P, Kaňkovská K, Fiala H, Horák D, Köcher M, Lukl J. Ruptura aneurysmatu descendenti hrudní aorty jako příčina hemoragického šoku. Přednáška. XVII. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 13.5.2009. Sborník abstrakt.

**Vindiš D**, Třeštík P, Němec P, Študentová H. Purulentní perikarditida s tamponádou – kazuistika. Poster. XV. výroční sjezd České kardiologické společnosti, Brno, 14.5.2007. Sborník abstrakt.

Marek D, **Vindiš D**, Kociánová E. Diagnostický přínos 3D jícnové echokardiografie při posuzování trombózy levého ouška. Ústní sdělení. Echodny, Špindlerův Mlýn, 16.11.2011. Sborník abstrakt.

#### ***Seznam přednášek přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech***

**Vindiš D**. Plicní hypertenze 2013, Valašské srdce- 12. setkání internistů a kardiologů Zlínského kraje, Velké Karlovice, 8.6.2013.

**Vindiš D**, Kováčik F, Hutyra M, Přeček J, Táborský M. Bronchogenní karcinom prorůstající přes plicní žílu do levé síně, Olomouc kazuistická, Olomouc, 3.11.2011.

**Vindiš D**, Třeštík P. Ileo-femorální flebotrombóza – současné možnosti léčby. X. lékařský seminář s postgraduální tematikou, Kojetín, 1.12.2006.

**Vindiš D**, Třeštík P. Časně invazivní přístup v terapii akutního NSTEMI. Valašské srdce- 5. setkání internistů a kardiologů Zlínského kraje, Velké Karlovice, 3.6.2006