

Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

I. interní klinika – kardiologická

přednosta: prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA



Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci

Význam komplexního vyšetření pacientů s plicní embolií pro stanovení závažnosti a optimálního algoritmu péče o pacienty s patentním foramen ovale

MUDr. Radomír Nykl

Dizertační práce

OLOMOUC 2023

Poděkování

Děkuji touto cestou prof. MUDr. Martinovi Hutyrovi, Ph.D., FESC, MUDr. Davidu Richterovi, Ph.D. a doc. MUDr. Petru Heincovi, Ph.D., FESC za vedení v postgraduálním studiu, cenné rady při provádění výzkumu a zpracování výsledků.

Děkuji MUDr. Evě Čechákové za hodnocení nálezů magnetické rezonance.

Děkuji RNDr. Tomáši Fürstovi, Ph.D. za spolupráci při zpracování statistických náležitostí výzkumu.

Děkuji Ing. Helze Hromádkové za podporu a motivaci.

Děkuji Leo Recovi za grafické zpracování.

Děkuji Anežce, Korduli a Veronice za trpělivost.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem dizertační práci zpracoval samostatně pod vedením školitelů MUDr. Davida Richtera, Ph.D. a doc. MUDr. Petra Heinze, Ph.D., FESC, uvedl všechny použité literární a odborné zdroje a dodržoval zásady vědecké etiky.

V Olomouci dne 12.2.2023

MUDr. Radomír Nykl

Seznam zkratek

CMP	cévní mozková příhoda
iCMP	ischemická CMP
hCMP	hemorhagická (krvácivá) CMP
TIA	transitorní ischemická ataka
NIHSS	stupnice závažnosti CMP (The National Institute of Health Stroke Scale)
MRI	magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)
CT	počítačová tomografie (computed tomography)
CTA	CT angiografie
MDCTA	multidetektorová CTA
V/Q scan	ventilačně-perfúzní sken
RTG	rentgen, popř. rentgenový
DSA	digitální subtrakční angiografie
PE	plicní embolie
PxE	paradoxní embolie, embolizace
TEN	tromboembolická nemoc
HŽT	hluboká žilní trombóza
PESI	skóre závažnosti PE (pulmonary embolism severity index)
sPESI	zjednodušené skóre závažnosti PE (simplified)
CTEPH	chronická tromboembolická plicní hypertenze
LMWH	nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin)
VKA	antagonisté vitamínu K
INR	international normalised ratio

TL	trombolýza, trombolytický přípravek
rt-TA	rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu
NOAC	nová antikoagulancia (novel oral anticoagulants)
DOAC	přímá antikoagulancia (direct oral anticoagulants)
PFO	patentní foramen ovale
ASD	defekt mezišíňového septa (atrial septum defect)
ASA	aneurysma mezišíňového septa (atrial septum aneurysm)
ECHO	echokardiografické vyšetření
TTE	transthorakální ECHO
TEE	transesofageální ECHO
CFM	barevné mapování (color flow mapping)
VCI	dolní dutá žíla (vena cava inferior)
VCI ex	endexpirační rozměr VCI
VCI in	endinspirační rozměr VCI
RAP	tlak v pravé síni srdeční (right atrium pressure)
PASP	systolický tlak v plicnici (pulmonary artery systolic pressure)
LK	levá komora
LV	left ventrikle
PK	pravá komora
RV	right ventrikle
LS	levá síň
LA	left atrium
PS	pravá síň

RA	right atrium
PPG Tr	vrcholový gradient trikuspidální regurgitace (peak pressure gradient)
BNP	mozkový natriuretický peptid (brain natriuretic peptide)
NT-proBNP	N-terminální fragment BNP
EKG	elektrokardiogram
TK	krevní tlak

Obsah

Obecná část	9
1 Cévní mozková příhoda	9
1.1 Definice	9
1.2 Incidence, mortalita	9
1.3 Dělení	9
1.3.1 Ischemická cévní mozková příhoda (iCMP)	10
1.3.2 Krvácivá, hemoragická CMP (hCMP)	20
1.3.3 Subarachnoidální hemoragie (SAK)	21
2 Plicní embolie	23
2.1 Výskyt a patogeneze	23
2.2 Patofyziologie	23
2.3 Klinická klasifikace	24
2.4 Diagnostika	24
2.5 Prognosa, riziková stratifikace	26
2.6 Terapie	27
3 Patentní foramen ovale	29
3.1 Definice, výskyt	29
3.2 Klinický význam	30
3.3 Diagnostika	30
3.4 Paradoxní embolie	32
3.5 Příčinná souvislost mezi PE, přítomností PFO a vznikem iCMP	32
3.6 Sekundární prevence paradoxní embolie, kontroverze intervenčního uzávěru	33
3.7 Primární prevence	38
Výzkumná část	39
4 Cíle práce	39

5	Soubor, metodika	40
5.1	Magnetická rezonance	40
5.2	Echokardiografická vyšetření.....	40
5.3	Laboratorní vyšetření	42
5.4	Statistická analýza.....	43
6	Výsledky.....	44
6.1	Souhrnné zhodnocení populace.....	44
6.2	PFO.....	45
6.3	MRI nálezy	45
6.4	Laboratorní nálezy	47
6.5	Echokardiografická vyšetření.....	50
7	Diskuze	51
8	Závěry	57
8.1	Využitelnost pro praxi.....	57
9	Literatura, zdroje	59
10	Souhrn	67
11	Summary	69
12	Seznam tabulek, grafů, obrázků.....	71
13	Publikační a přednášková činnost autora	73

Obecná část

1 Cévní mozková příhoda

1.1 Definice

Cévní mozková příhoda (CMP) je onemocnění cévního původu s rychle se rozvíjejícími ložiskovými či i celkovými příznaky poruchy funkce mozku, resp. centrální nervové soustavy. Příčinou je porucha prokrvení (ischemická CMP, iCMP) či naopak krvácení do mozkové tkáně (hemorhagická CMP, hCMP, nebo subarachnoideální krvácení, SAK).

1.2 Incidence, mortalita

Jedná se o četná a velmi závažná onemocnění. V rámci České republiky je předpokládaná incidence 300 příhod na 100 000 obyvatel, celkem se tedy jedná o cca 30 000 případů ročně. Celosvětově se odhaduje incidence na 20 000 000 případů CMP za rok.

Závažnost onemocnění potvrzuje vysoký výskyt úmrtí za rok – v ČR se jedná o 17 000 případů, celosvětově až 5,5 milionů. Jedna třetina pacientů po iCMP umírá do 1 roku od diagnózy, navíc velká část přeživších je trvale značně handicapována. U hCMP je mortalita vyšší, dokonce dvě třetiny pacientů zmirají do půl roku od epizody, u subarachnoidálního krvácení je mortalita v prvních 6 měsících odhadována na 50 %. CMP je nejčastější invalidizující onemocnění¹.

1.3 Dělení

Dle samotné podstaty vzniku CMP je zcela základní dělení příhod na ischemickou (iCMP), způsobenou nedostatečným prokrvením tkáně CNS, hemorhagickou (hCMP), způsobenou krvácením do mozkové tkáně. Z hCMP můžeme ještě vyčlenit subarachnoideální krvácení (SAK), kdy se jedná zjednodušeně řečeno o krvácení do zevního likvorového systému. Z hlediska tematického zaměření tohoto textu se dominantně budeme věnovat příhodám ischemickým.

1.3.1 Ischemická cévní mozková příhoda (iCMP)

Tento typ příhod je zdaleka nejčastějším typem cévního poškození tkáně CNS, mozku. Dle autorů tvoří 75-85 % všech iktů².

1.3.1.1 Etiopatogeneze

Obecně můžeme definovat jako podmínku vzniku iCMP situaci, kdy klesá prokrvení části nebo celého mozku při poklesu mozkové perfuze pod 20 ml/100 g mozkové tkáně během 1 minuty. Příčiny jsou velmi pestré, mohou se vzájemně kombinovat; nejjednodušší členění je na lokální a globální příčiny. Pro přehlednost jsou shrnuty v Tabulce 1.

Tabulka 1. Základní příčiny iCMP

Lokální	Angiopatie	Aterosklerosa
		Nemoc malých tepen
		Amyloidní angiopatie
		Zánětlivé angiopatie*
		Arteriální disekce
		Fibromuskulární dysplázie
		Cévní spazmy při migréně
		Postradiační angiopatie
		Geneticky podmíněné angiopatie (př. MELAS syndrom)
		Onemocnění moya moya **
	Embolizace	Emboly z oblouku aorty, karotických nebo vertebrálních tepen
	Kardioembolizace ***	
Globální - hypoxie	Hypoxická	Obstrukce dýchacích cest, aspirace, bronchopneumonie
	Stagnační	Arteriální hypotenze, kardiální selhávání
	Anemická	Těžká anémie
	Reologické příčiny	Dehydratace

Legenda:

* *lupus erythematoses, arteriitis gigantocellularis, polyarteriitis nodosa, Takayasuova choroba, primární cerebrální vaskulitida, parainfekční vaskulitidy*

** *v našich podmínkách raritní*

*** *při fibrilaci síní, při nebo po akutním infarktu myokardu, aneurysma/trombus levé komory, mechanické a biologické náhrady chlopní, porematická mitrální stenóza, dilatační kardiomyopatie, myxom levé síně, paradoxní embolizace*

1.3.1.2 Klasifikace

Ischemickou CMP můžeme dělit z různých hledisek, nejčastěji však dle průběhu, dle příčiny, dle rozsahu ischemické léze a dle lokalizace poškozené tepny.

Dle průběhu:

- **Transitorní ischemická ataka (TIA)** – obecně jde o epizodu fokální poruchy mozkové funkce bez vývoje mozkového infarktu, může se jednat i o jednostrannou poruchu zraku. Zásadní však je to, že jde o jev přechodný, krátkodobý, se spontánní úpravou.

Abychom příhodu mohli pokládat za TIA, musí příznaky odeznít do 24 hodin (zvykle se tak děje v řádu minut), a zobrazovacími metodami nejsme schopni detekovat morfologické změny.

- Reverzibilní mozková příhoda (RIND, reversible ischaemic neurological deficit) – u této jednotky jsme již schopni detekovat drobnou infarzací zobrazovacími metodami, klinicky však symptomy vymizí (často téměř kompletně) do 14 dní od vzniku obtíží.
- Dokončená CMP – následky této mozkové ischémie jsou trvalé, zobrazovacími metodami také prokážeme větší poškození mozkové tkáně.
- Progredující mozková příhoda (tzv. stroke in evolution) – vzácnější forma iCMP, kdy dochází k postupné progresi klinických příznaků.

Příčiny iCMP nejčastěji členíme takto:

- Makroangiopatie, tj. onemocnění velkých tepen – prokážeme téměř v 50 % iCMP. Dominantní roli hraje aterosklerotický proces, dalšími příčinami může být disekce tepny či fibromuskulární dysplázie.
- Mikroangiopatie, tj. onemocnění malých tepen – je příčinou v cca 25 % iCMP, hovoříme o tzv. lakunárním iktu. Nejčastěji se jedná o postižení perforujících drobných tepen odstupujících z Willisova okruhu, event. o proximální části hlavních mozkových tepen. Opět jsou podkladem aterosklerotické změny, jindy lipohyalinóza či fibrinoidní nekróza. Méně často se jedná o vaskulitidy, amyloidní angiopatie a jiné.
- Embolizace, resp. kardioembolizace – podíl tohoto typu iCMP bývá zvykle udáván jako 20-25 % všech iCMP. Podkladem embolie je onemocnění srdce, při kterém dochází k tvorbě intrakardiálních trombů – zcela dominantně fibrilace síní (event. flutter síní), dále se jedná o komplikace infarktu myokardu či srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory (jakékoli etiologie). V příčinné souvislosti může být i patentní foramen ovale (PFO), defekt mezišňového septa (ASD) a s těmito související tzv. paradoxní embolie (PxE).

Dle rozsahu ischémie resp. ischemické léze, dělíme iktus na malý, velký, lokální postižení mozku a globální postižení mozku.

A konečně dle lokalizace poškozené tepny mluvíme o iktech v karotickém či vertebrobasilárním povodí.

1.3.1.3 Klinický obraz

Symptomatologie pacientů s iCMP je značně variabilní v souvislosti s lokalizací, rozsahem a rychlostí vzniku poškození, roli hrají mikro- i makrocirkulační kompenzační mechanismy, celkový stav pacienta před příhodou, v neposlední řadě také dosah a kvalita urgentní terapie. Zásadní však je to, že obtíže (symptomy) se objevují náhle a ve většině případů přímo v plném rozsahu.

Při trombotické iCMP je vyzorován častější vznik v noci, ve spánku, či obecně v klidu, při snížení krevního tlaku a tepové frekvence, často i při přesunu krve do splachnické oblasti (tedy po jídle). Při embolické iCMP jde neřídka o těžké stavy doprovázené nauzeou, bolestí hlavy, příhoda vzniká často při nebo po fyzické námaze.

Jedná-li se o postižení *karotického* povodí, nejčastěji bývá postižena a. cerebri media. Typicky dochází k poruše hybnosti kontralaterálně (dominantně horní končetina, mimické svaly). Současně jde o poruchy citlivosti (kontralaterálně), doprovázenou opět kontralaterální homonymní hemianopsií. Je-li postižena dominantní hemisféra, pozorujeme u pacienta poruchu symbolických funkcí, v opačném případě bývá přítomen tzv. neglect syndrom. Neřídka pozorujeme deviaci očí (nemocný se „dívá na ložisko“). Při postižení a. cerebri anterior je v rámci kontralaterální hemiparézy více postižena končetina dolní. Při ischemii v povodí a. ophthalmica popisují pacienti zamlžené vidění (stejnostranné oko) někdy jen přechodného charakteru (amaurosis fugax). Lakunární infarkty jsou často doprovázeny ataxií či dysartrií, při vícečetném poškození lze pozorovat i tzv. pseudobulbární syndrom. Příčinou iCMP pochopitelně může být i postižení celé a. carotis interna, klinický obraz pak odpovídá souhrnu poškození jednotlivých větví.

Jsou popsány i vícečetné ložiskové změny zejména v kurtikosubkortikálních oblastech, kdy klinicky hovoříme o multiinfarktové demenci, postižení bílé hmoty mozkové vede k tzv. Binswangerově chorobě (subakutní vaskulární demence)³.

Klinický obraz při postižení ve *vertebrobasilárním* povodí také odpovídá lokalizaci uzávěru. Poškození a. cerebri posterior vede k poškození zraku – typicky kontralaterální

homonymní hemianopsie, při oboustranné lézi pak tzv. kortikální slepota. Wallenbergův syndrom je nejznámějším klinickým projevem postižení mozečkových tepen (konkrétně a.cerebelli posterior inferior) – jedná se o homolaterální neocerebelární symptomatologii v kombinaci s Hornerovým syndromem a postižením nervus trigeminus, kontralaterálně jde o poruchu čítí na trupu a končetinách (konkrétně o syringomyelický typ poruchy čítí – ztráta čítí tepla a bolesti). Nezřídka pozorujeme bolesti hlavy, škytavku, poruchy polykání.

Alternující hemiparézy vznikají při jednostranném poškození tepen zásobujících mozkový kmen (kontralaterální hemiparéza a homokolaterální poškození některého z hlavových nervů). Konkrétně Weberův syndrom při poškození n. oculomotorius (léze mesencephalická, klinicky ptóza, divergentní strabismus, mydriáza, porucha fotoreakce); Millardův-Gublerův syndrom při poškození n. facialis (léze pontu, klinicky homolaterální periferní paréza tohoto nervu) a Déjerine syndrom při postižení meduly oblongaty a tedy n. hypoglossus (klinicky porucha hybnosti a fibrilace jazyka). Oboustranná patologie mozkového kmene je jednou z příčin bulbárního syndromu. Jedná-li se o iCMP v povodí a.basilaris, projeví se kombinací symptomů vznikajících při lézích jednotlivých větví. Úplný uzávěr nezřídka způsobí smrt, nebo jde o tzv. locked-in syndrom (zachovalá vigilita, prakticky téměř kompletní ztráta hybnosti). Naopak stenosa a i uzávěr jednostranné a. vertebralis při dobře zachovaném toku druhostrannou tepnou může být klinicky němá, může docházet ale i k tzv. steal fenoménu (zejména při poškození jednostranné a. subclavia).

Klinický obraz při globálním hypoxicko-ischemickém poškození mozku (příčiny viz tabulka 1) závisí na tíži hypoxie a příčině – jedná se o kombinaci symptomů odpovídajícím jednotlivým tepenným povodím. Při těžkém poškození se jedná o závažný stav doprovázený ztrátou vědomí a může vést až k vzniku apalického syndromu. Zástava mozkové cirkulace na časový úsek delší než 6 minut vede k nezvratnému poškození a mozkové smrti.

Pro efektivní léčbu a včasné zahájení adekvátní preventivní péče je zásadní určení příčiny CMP. K tomu slouží mimo jiné různé klasifikační systémy – velmi často používaná je tzv. SSS-TOAST⁴ klasifikace, která dělí příčiny iktu do 5 etiologických kategorií, v nichž pak hodnotí nálezy dle úrovně důkazů na jasné (evident), pravděpodobné (probable) a možné (possible) – viz tabulka 2. Původní TOAST klasifikace z roku 1993 byla již několikrát

Jiná příčina *	Přítomnost specifického onemocnění, které postihuje symptomatické mozkové cévy	Specifické onemocnění, které se projevilo v úzké časové návaznosti k vyšetřované CMP (disekce, kardiologická nebo cévní operace/intervence)	Průkaz jasné příčiny CMP bez dokončení vyšetřovacího procesu
Neurčená příčina (v této skupině není učena síla důkazu)	<ul style="list-style-type: none"> - kryptogenní embolická: angiografický průkaz embolického uzávěru jinak zdravé mozkové tepny, zobrazovací průkaz kompletní rekanalizace dříve uzavřené tepny, přítomnost vícečetných akutních infarktů obdobného stáří bez detekovatelné abnormality mozkových tepen - jiná kryptogenní – nesplňuje kritéria kryptogenního embolizmu (výše) - nekompletní vyšetření etiologie – chybění vyšetření klíčových pro průkaz etiologie iktu - neklasifikovaná (více možných příčin jasné – přítomnost >1 jasné příčiny iktu, nelze rozhodnout která byla příčinou) 		

* *Arteriální disekce, diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC), autoimunitní vaskulitida, primárně infekční vaskulitida, trombóza mozkových splavů a hlubokých mozkových žil, Fabryho nemoc, fibromuskulární dysplazie, meningitida, encefalitida, migrenózní infarkt, primární antifosfolipidový syndrom, syndrom reverzibilní mozkové vazokonstrikce, syndrom zadní reverzibilní encefalopatie, srpkovitá anémie, trombotická trombocytopenická purpura (TTP), hemolyticko-uremický syndrom, embolizace/trombóza z aneuryzmatu, heparinem indukovaná trombocytopenie, hyperviskózní syndromy, hypoperfuzní syndromy či iatrogenní příčina.*

1.3.1.4 Diagnostika

Základním kamenem diagnostiky je kvalitní odběr anamnestických dat ve spojitosti s kvalitním a účelným klinickým vyšetřením. Velmi přínosným se ukazuje při prvním kontaktu (často laickém) s pacientem použití tzv. FAST metody (akronym, který v překladu z anglického jazyka – rychle – vystihuje základní myšlenku diagnostiky). Viz tabulka 3.

Tabulka 3. Hodnocení strategií FAST

	Parametr	Co je hodnoceno
F	Face – tvář	Stav koutku, schopnost vycenit zuby, písknout, stav víček, stav bulbů, stav zornic
A	Arm – ruka	Schopnost pohybu horních končetin, rozsah pohybu, symetričnost pohybu obou končetin, svalová síla
S	Speech – řeč	Schopnost produkce řeči, schopnost řeči rozumět, reakce na výzvu
T	Time – čas	Časová souvislost, doba vzniku obtíží, trvání obtíží, čas změny stavu

Laboratorní vyšetření může pomoci při odhalení etiologie. Zcela zásadní roli však hrají zobrazovací metody, protože pouze s jejich pomocí jsme schopni spolehlivě rozlišit příhodu ischemickou a hemoragickou. Je třeba si uvědomit, že hovoříme-li o CMP, vyšetření a stanovení přesné diagnózy za co možná nejkratší čas je pro jednotlivého pacienta kruciólním předpokladem zásadně ovlivňujícím jeho prognózu!

Výpočetní tomografie, CT, je v dnešní době dobře dostupná modalita. Odliší hemoragii od ischemie, umožňuje zhodnocení rozsahu a charakteru léze, případných sekundárních

změn, pomůže ke stanovení strategie léčby i předpokladu prognózy. Nesmíme opomenout, že krátce po vzniku iCMP může být CT nález negativní (strukturální změny malatického ložiska se vyvíjí postupně v průběhu hodin až dnů). Spirální CT s použitím kontrastní látky zobrazí velmi kvalitně cévní řečiště a dokáže kvalitně lokalizovat místo uzávěru konkrétní tepny.

Magnetická rezonance, MRI, je z dnešního pohledu nesmírně přínosnou metodou. Tzv. multimodální MRI vyšetření (průkaz ischemie a zhodnocení perfuse umožňuje odlišení malacie a zony penumbry – oblast ischemie s reverzibilním poškozením) má zásadní význam v terapeutické rozvaze. MRA (MRI angiografie) svou výtěžností konkuruje angiografii (s výhodou možno použít u pacientů alergických na jód). MRI rozliší ischemické ložisko dříve než CT, nevýhodou je však obtížnější dostupnost i vyšší finanční náročnost.

Digitální subtrakční angiografie (DSA) precizně zobrazí cévní řečiště, umožňuje zhodnocení stenoz, okluzí, aneurysmatických změn, případných cévních anomálií. Význam má také při plánování chirurgických výkonů či endovaskulárních intervencí. Jedná se o metodu invazivní, v současné době však i nadále metodu nejpřesnější.

Ultrazvukové vyšetření zejména s využitím dopplerovských průtokových měření při hodnocení rychlosti toku krve, jeho vydatnosti, směru, umožňuje stanovit významnost stenoz či okluzí tepny extrakraniálně i intrakraniálně na hlavních cévních kmenech. Výhodou je neinvazivita, rychlost a dostupnost metody, podmínkou pak erudovaný specialista provádějící vyšetření. Využití duplexní sonografie přináší cenné informace o struktuře cévní stěny, zhodnotí aterosklerotické poškození, dokáže stanovit i funkční kapacitu intrakraniálních cév (tzv. cerebrovaskulární rezervu). Ultrazvuk lze použít nejen jako diagnostickou metodu – jeho efekt na trombus je znám pod pojmem sonotripse, využívá se ho při potencování trombolýzy (sonotrombolýza).

Nukleární metody jsou využívány při hodnocení perfuzní cerebrovaskulární rezervy (zejména SPECT – single photon emission CT) s použitím lipofilních indikátorů značených techneciem. PET (positron emission tomography) s použitím značených izotopů zhodnotí mozkovou perfuzi, spotřebu kyslíku a metabolismus glukosy. Tyto metody nejsou ale v běžné praxi zvykle využívány.

Z hlediska vyšetření odbornými specialisty je velmi přínosné (mimo pochopitelnou péči erudovaného neurologa a radiologa) vyšetření oční včetně očního pozadí, kardiologické a další dle celkového stavu pacienta.

1.3.1.5 *Terapie*

CMP je emergentní stav, podle toho se k pacientovi s touto jednotkou musíme chovat. Je nutné neodkladné zahájení diagnostického i terapeutického procesu – čas hraje důležitou roli, čím dříve je léčba zahájena, tím lepší může být finální výsledek. Péče o pacienta musí být velmi dobře organizovaná a koordinovaná ve fázi nemocniční i přednemocniční (kvalitní informovanost pacientů o příznacích CMP, včasné kontaktování složek integrovaného záchranného systému, rychlá kooperace činnosti na urgentním příjmu apod.). Z tohoto pohledu je ideální situace, kdy je pacient s CMP řešen v tzv. iktovém centru, kde dle zvyklých protokolů pracuje iktový tým.

Léčba obecně musí být přísně individualizovaná dle typu CMP zejména s přihlédnutím k časovým souvislostem. Jedná se o komplexní intenzivní péči, zcela kruciólní pro prognosu je možnost rekanalizační terapie, dále hovoříme o opatřeních v rámci sekundární (a samozřejmě obecně i primární) prevence.

Komplexní intenzivní péče se stará o celkový stav pacienta – z pohledu hemodynamiky v časně fázi po CMP je nutno zajistit dostatečnou perfusi mozku, cílem všech opatření je stabilizace vitálních funkcí (respirace, kardiální kompenzace) a snížení rizik případných komplikací (nejen neurologických), které mohou negativně ovlivnit celkovou prognosu pacienta. Roli hraje péče o metabolickou stabilitu, stav vnitřního prostředí, hemokoagulační parametry, z dlouhodobějšího hlediska samozřejmě nutriční podpora, prevence trombotických komplikací při imobilizaci pacienta (s tím souvisí i prevence vzniku dekubitů). Nedílnou a podstatnou složkou všech fází léčby jsou rehabilitační opatření.

Rekanalizační terapie má za cíl obnovit průtok krve tepnou uzavřenou trombem či embolem. Dominantním faktorem ovlivňujícím výsledek je čas, po určité době od vzniku CMP je již v mozkové tkáni vyvinut mozkový infarkt takového rozsahu, že pro riziko krvácivých komplikací je tato forma léčby kontraindikována. Určitou nevýhodou těchto extrémně účinných endovaskulárních intervencí je náročnost výkonu, který lze provádět jen na vysoce

specializovaných pracovištích. Perkutánní transluminární angioplastiku lze také kombinovat s trombolytickou terapií (viz níže), variantou je využití endovaskulárně zavedených extraktorů koagul nebo aspirační techniky pro odsátí trombu. Velmi obecně lze říci, že mechanickou rekanalizaci lze použít až do osmi hodin po vzniku prvních příznaků iktu.

Velmi účinnou možností je podání trombolitik – i při použití této léčby je zásadní správná a včasná indikace. Obecně je udáváno, že podání trombolýzy zvyšuje šance pacienta s CMP na to, že si neponese žádné či jen minimální trvalé následky, až o 30 % v porovnání s pacientem bez této léčby. Aktuálně nejpoužívanějším přípravkem je intravenózně aplikovaný rekombinantní tkáňový aktivátor plasminogenu (rtPA, altepláza). Samozřejmě probíhá intenzivní výzkum a hodnocení efektu dalších látek (tenectepláza aj.). Efekt trombolýzy může být potencován použitím kombinace intravenózní a intraarteriální trombolýzy, kdy mluvíme o tzv. kombinované trombolýze, případně (jak již bylo zmíněno výše) lze využít i ultrazvuku, pak hovoříme o sonotrombolýze.

Již bylo zmíněno, že časové hledisko má zásadní vliv na prognosu pacienta – obecně lze říci, že největšího účinku dosáhneme při provedení trombolýzy do 90 minut od vzniku obtíží. Při postižení karotické oblasti má být léčba zahájena optimálně do 4,5 hodiny od prvních příznaků, při postižení bazilárního povodí tak striktní časový údaj není.

Je třeba zmínit i raritně prováděnou akutní desobliteraci v karotickém povodí prováděnou chirurgicky.

Po optimálním terapeutickém procesu v úvodu je třeba pokračovat v dalších opatřeních s cílem zpomalit nebo zastavit progresi ischemického postižení mozku. Podstatným krokem je zvládnutí mozkového otoku, který je příčinou rozvoje nitrolební hypertenze. Obvyklými postupy této antiedematózní léčby jsou polohování těla, kvalitní sedace, osmotická terapie (mannitol, hypertonické solné roztoky), řízená hyperventilace u zaintubovaných pacientů⁶. Pro některé autory je efekt těchto postupů v rámci aktuálních znalostí hodnocen jako sporný⁷. Totéž se dá říci o kortikoidech podávaných v této fázi. Slibnější výsledky přináší řízená hypotermie (snížení teploty tělesného jádra až na 33°C).

Chirurgickou možností je dekompresní kraniotomie, která má prokazatelné pozitivní výsledky na prognosu pacientů⁸. Dalšími možnými operačními výkony jsou kraniotomie

a resekce malatické tkáně při rozsáhlém postižení mozečkové hemisféry s útlakem mozkového kmene nebo již zmíněná desobliterace karotidy.

Je třeba zmínit, že byly prováděny testy různých látek s cílem najít optimální tzv. neuroprotektivní terapii, přes některé slibné výsledky prozatím účinné a bezpečné neuroprotektivum nalezeno není.

1.3.1.6 Preventivní opatření

Ve chvíli, kdy již k příhodě došlo, hovoříme o prevenci sekundární. Cílem sekundárně preventivních opatření je snížit riziko recidivy iktu. Nesmíme opomenout, že až 10 % recidiv CMP se objeví v prvních 10 dnech po primární příhodě, proto je nutno zahájení léčby neodkládat. Antiagregační terapii podáváme již od prvního dne po epizodě, v případě použití trombolýzy zahajujeme tuto perorální léčbu 24 hodin poté. Základními preparáty v této indikaci jsou blokátory cyklooxygenasy, zvykle kyselina acetylsalicylová (v dávce 100 mg per os denně), či blokátory ADP receptorů trombocytů typu P2Y₁₂, zvykle clopidogrel (v dávce 75 mg per os denně). Mezi běžná laboratorní došetření u pacientů s CMP patří i zhodnocení trombofilních stavů, dle výsledků pak může antiagregační terapii nahradit léčba antikoagulační (dočasně subkutánně aplikovanými nízkomolekulárními hepariny – LMWH, z dlouhodobého hlediska pak perorálními antikoagulantii). Stejně tak v případě průkazu kardioembolizační etiologie CMP (při fibrilaci či flutteru síní, nález trombu v hrotu levé komory po rozsáhlém infarktu apod.) je antiagregační terapie nahrazena léčbou antikoagulační. LMWH jsou používány také jako součást prevence vzniku tromboembolické nemoci, respektive hluboké žilní trombózy, v časně fázi po příhodě.

Je třeba si uvědomit, že sekundární prevence má velký vliv na celkovou prognózu pacienta. Není-li správně léčen v rámci sekundární prevence, pak pravděpodobnost, že během 3 let dojde k recidivě CMP (často i klinicky závažnější), je vyšší než 30 %⁹. Ať se jedná o léčbu antiagregační nebo antikoagulační, v obou případech je indikována doživotně (pochopitelně s přihlédnutím k případným kontraindikacím či komplikacím této léčby).

Kromě farmakologické léčby je samozřejmě třeba eliminovat rizikové faktory, zaměřit se na optimalizaci životosprávy, nutná je přísná kontrola TK, maximální možná léčba dyslipidémie, důkladné a opakované vyloučení případných epizod fibrilace síní (či jiných

arytmií) a podobně.

Na tomto místě je třeba zmínit možnosti intervenčního řešení patentního foramen ovale či defektu septa síní v rámci sekundární prevence tzv. paradoxní embolie, viz kapitola 3.6.

Mluvíme-li o opatřeních, která snižují riziko vzniku první příhody v obecné populaci, jedná se o opatření primárně preventivní. Vzhledem k tomu, o jak časté onemocnění se jedná a jak vážné bývají trvalé následky u přeživších, je na místě alespoň krátce zmínit i tato opatření. Základní myšlenkou je eliminace či alespoň ovlivnění rizikových faktorů, které pro přehlednost shrnujeme v tabulce 4. Časnou a kvalitní intervencí ovlivnitelných rizikových faktorů včetně dodržování pravidel správné životosprávy snižuje riziko vzniku iktu až o 50 %!¹⁰

Tabulka 4. Rizikové faktory CMP

Ovlivnitelné	Neovlivnitelné
Arteriální hypertenze	Věk
Dyslipidémie	Pohlaví **
Diabetes mellitus	Rasa ***
Stavy srdce s rizikem embolizace *	Genetické predispozice
Kouření	
Nadužívání alkoholu	
Hormonální antikoncepce	
Obezita, nedostatek pohybové aktivity	
Stresová zátěž	
Trombofilní stavy	
Poruchy spánku	
Drogová závislost	

Legenda

* fibrilace síní, flutter síní, chlopní náhrady, remodelace levé komory po infarktu, srdeční selhávání, trombus v hrotu LK, PFO aj.

** muži mají obecně vyšší populační riziko vzniku CMP

*** vyšší incidence u černochů, Hispánců, Číňanů

1.3.2 Krvácivá, hemoragická CMP (hCMP)

Krvácení jako příčina CMP je popisována u cca 15 % všech příhod. Obecně se dá říci, že v porovnáním s iCMP mají tyto závažnější průběh i horší prognosu, kdy mortalita v prvních 30 dnech od vzniku obtíží je až 40-50 %¹¹.

Nejčastější příčinou je arteriální hypertenze, vedoucí k ruptuře některé z mozkových tepen, zvykle malých perforujících arterií – může se jednat o jednorázový proces či déletrvající děj s progresivním charakterem. Příčiny jsou pro přehlednost uvedeny v tabulce 5. Venósní krvácení jako příčina je raritní. Zvykle krvácení dělíme na typická a lobární. Typická postihují nejčastěji centrální část hemisfér, tvoří 80 %. Lobární neboli atypická jsou často lokalizována

povrchněji (subkortikálně), v mladším věku vznikají na podkladě cévní anomálie, ve vyšším kvůli amyloidní angiopatii. Případná mozečková krvácení jsou klinicky velmi závažná, krvácení do mozkového kmene je prakticky infaustní.

Klinicky pozorujeme rychlý rozvoj neurologického deficitu s ohledem na lokalizaci krvácení – zvykle jde o ztrátu cití, kontralaterální hemiparézu či kvadruplézii. V rámci tzv. Cushingova reflexu detekujeme hypertenzi; zvýšení intrakraniálního tlaku vede k nauze, zvracení až alteraci vědomí.

Diagnostické postupy jsou prakticky identické s iCMP.

Terapeutická opatření musí být stejně jako u iCMP zahájena co nejdříve, ideálně opět v režii iktového centra. Léčba je individuální, ovlivněná rozsahem a lokalizací krvácení, stejně jako samotnou příčinou. Opět se jedná o celkovou intenzivní léčbu, dále opatření proti progresi krvácení, léčbu a prevenci sekundárního poškození mozku včetně léčby chirurgické. Součástí léčebných postupů je pochopitelně i intenzivní rehabilitace a psychoterapie.

Tabulka 5. Nejčastější příčiny hCMP.

Arteriální hypertenze
Cévní anomálie *
Mozkové nádory
Hemoragické diatézy **
Komplikace antikoagulační terapie
Amyloidní angiopatie
Drogová závislost
Trombosa intrakraniálních splavů

Legenda

* arteriovenózní malformace, aneurysma, kavernom, venózní angiom

** purpury, hemofilie, leukémie, trombocytopenie, trombocypatie

1.3.3 Subarachnoidální hemoragie (SAK)

Tato forma CMP je zvykle vyčleněna z hCMP, jelikož se jedná o krvácení mezi arachnoideu a pia mater (tedy do zevního likvorového prostoru). Nejčastějším důvodem je ruptura aneuryzmatu tepen Willisova okruhu či odstupů hlavních mozkových tepen (85 %). Tato klinická jednotka má velmi vysokou mortalitu; a přestože tvoří jen cca 5 % všech CMP, na mortalitě se podílí z 25 %!¹²

Příčinou je nejčastěji náhlé zvýšení TK (fyzická námaha, defekace, rozčílení), další příčiny jsou téměř shodné s hCMP (viz tabulka 5 výše).

Klinicky se projeví často extrémní bolestí hlavy, nauzeou, zvracením, alterací vědomí (somnolencí až komatem) či naopak motorickým neklidem a agresivitou, křečemi, často je stav doprovázen fotofobií. K hodnocení tíže postižení se používá stupnice dle Hunta a Hesse – viz tabulka 6.

Tabulka 6. Klasifikace SAK, grading systém dle Hunta a Hesse

Stupeň	Klinické projevy
I	Mírná bolest hlavy, lehká ztuhlost šíje, bez zjevných ložiskových příznaků
II	Prudká bolest hlavy, meningeální syndrom, paréza hlavových nervů
III	Somnolence, lehké ložiskové příznaky
IV	Sopor, středně těžké až těžké ložiskové příznaky (hemiparéza)
V	Kóma, decerebrační syndrom

V diagnostice hraje klíčovou roli CT vyšetření, případně lumbální punkce.

Terapie patří opět do rukou specialistů v iktových centrech. Pochopitelně základem je celková intenzivní léčba, velkou roli hrají analgetika (často extrémní bolesti hlavy) či prevence vasospasmů. V případě průkazu řešitelné příčiny přistupujeme ke clippingu (zasvorkování aneurysmatu) neurochirurgicky či coilingu (platinové spirálky vyplňující vak aneurysmatu a podporující jeho trombotizaci) endovaskulární cestou. Po výkonu je základem tzv. Triple H terapie (hemodiluce, hypertenze, hypervolémie) s cílem zlepšit mozkovou perfusi. Dochází-li k rozvoji obstrukčního hydrocefalu, je možno provést zevní komorou drenáž.

2 Plicní embolie

2.1 Výskyt a patogeneze

Akutní plicní embolie je nezávažnější formou tromboembolické nemoci, kterážto je třetím nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním. Roční incidence je odhadována na 39-115 případů na 100 000 obyvatel za rok s odhadovanou prevalencí 0,4 %, incidence hluboké žilní trombózy se pohybuje v rozmezí 53-162 na 100 000 obyvatel ročně.¹³ Ročně je tedy PE v České republice diagnostikována u 6000 až 20 000 pacientů. Klinické projevy jsou velmi variabilní, od prakticky klinicky němých forem až po život ohrožující stavy či přímo náhlá úmrtí.

Zdrojem embolu je nejčastěji trombóza hlubokých žil dolních končetin. Virchowova trias zahrnuje tři základní rizikové faktory, tedy změny v koagulačním systému, abnormální endoteliální funkci a stázu krve. Rizikové faktory PE obecně dělíme na klinické a laboratorní.

2.2 Patofyziologie

Závažnost PE a její klinické projevy jsou obrazem rozsahu obstrukce plicního řečiště. Roli hraje i stav oběhové soustavy před epizodou (zejména funkce obou komor srdce). Dotížení pravé komory (PK) se zvyšuje na základě obstrukce toku v plicních arteriích. Dochází tak k dilataci komory a současně se zvýší i napětí její stěny (čemuž odpovídají i neurohumorální procesy). Srdeční svalovina zvyšuje nároky na přívod kyslíku, pokud k tomuto nedojde, dojde k ischemii PK, což může vést k její dysfunkci, poklesu výdeje. Celý tento proces vyústí v pokles srdečního výdeje, ovlivnění preloadu levé komory, na což naváže při poklesu systémového tlaku snížení průtoku věnčitými tepnami a finálně vyústí v ischemii obou komor. Celý proces může končit až kardiogenním šokem a smrtí¹⁴. V plicích samotných dochází také k celé řadě dějů – primárně ke konstrikcí alveolů a terminálních bronchů a zvyšuje se odpor v dýchacích cestách, může docházet k atelektázám. Z buněk je secernován serotonin a histamin. V arteriální krvi klesá tenze kyslíku, zároveň při navozené hyperventilaci také dojde k poklesu arteriální tenze oxidu uhličitého, čímž vzniká respirační alkalosa.

2.3 Klinická klasifikace

Nejnovější doporučené postupy (GL) Evropské kardiologické společnosti z roku 2019 velmi podrobně vysvětlují patogenezi, patofyziologii i souvislosti s následnou klinickou klasifikací a stanovením prognózy jednotlivých pacientů, jejich rozsah a detailní analýza problematiky však přesahuje relevanci vůči cílům této práce. Obecně lze říci, že ESC aktuálně dělí PE na vysoce rizikovou a PE bez vysokého rizika (dáno klinickou závažností a 30denní mortalitou)¹³, respektive na pacienty s vysokým rizikem, vyšším středním a nižším středním rizikem a rizikem nízkým. PE s vysokým rizikem je definována přítomností šoku či hypotenze (pokles systolického TK při vyloučení jiné příčiny po dobu alespoň 15 minut), PE s nízkým rizikem logicky absencí šoku a hypotenze. Do roku 2014 se PE dělila na masivní, submasivní a malou.¹⁴

2.4 Diagnostika

Stanovení diagnózy PE je samo o sobě náročné pro nespecificitu symptomů a známek této jednotky. Nepřekvapuje, že některé zdroje hovoří o tom, že až u 70 % pacientů se sekčně prokázanou PE jako příčinou smrti nebyla tato před smrtí správně diagnostikována¹⁵. Nejčastější obtíží pacientů je dušnost (až v 95 %), bolest na hrudi, presynkopa či synkopa, hemoptýza. Klinicky pozorujeme tachykardii, tachypnoe, cval, zvýšení náplně krčních žil, poslechově zjistíme systolický šelest nad trikuspidální chlopní, v případě závažné PE diagnostikujeme hypotenzi až šok.

Vzhledem k nespecifitě výše zmíněných symptomů i klinických známek uvádí GL možnosti stanovení předtestové pravděpodobnosti na základě využití prediktivního skóre – nejčastěji je použito Wellsovo nebo tzv. Ženevské skóre¹³.

D-dimery, které vznikají působením plazminu na fibrin (TEN je spojena s aktivací koagulační kaskády i fibrinolýzy), jsou velmi dobře detekovatelné. Enzymová imunoanalýza v rámci diagnostického procesu má sensitivitu > 95 %, a je jí možno využít k vyloučení PE u pacientů s nízkou nebo střední předtestovou pravděpodobností¹⁶. Z laboratorních hodnot je využíváno zjištění hodnot troponinu, mozkového natriuretického peptidu (BNP) nebo jeho N-terminálního fragmentu (NT-proBNP) ke stanovení prognózy pacientů.

Na elektrokardiogramu, EKG, podobně jako u klinického vyšetření, často nenacházíme patognomické nálezy. Při závažnější formě PE lze pozorovat přetížení pravé komory, blokádu pravého Tawarova raménka, vzácněji i P-pulmonale. Typickým nálezem při PE je hluboké S ve svodu I, Q kmit a negativní vlnu T ve svodu III¹⁷. Nález Qr ve svodu V1 a elevace ST úseku v témže svodu nad 1 mm jsou prediktorem závažného průběhu onemocnění se špatnou prognózou¹⁸.

Rentgenový snímek srdce a plic může být zcela normální (dle autorů až v 10-15 %)¹⁹, jindy lze nalézt okrsky atelektázy, elevaci bránice či pleurální výpotky. Jako tzv. Westermarkovo znamení označujeme oligémii v postižené části plíce¹⁷.

Překvapivě nízká bývá výtěžnost sonografického vyšetření dolních končetin pacientů, kdy pouze u jedné třetiny až poloviny z nich nacházíme sraženiny jakožto zdroje embolů v těchto lokalitách.

Zlatým standardem je z dnešního pohledu při stanovení diagnózy PE výpočetní tomografie, tedy CT, resp. CT angiografie (CTA). Tato metoda je využívána pro tuto potřebu již 30 let, postupně nahradila ventilačně-perfúzní sken i katetrizační angiografii plicnice. Sensitivita je dle různých autorů uváděna > 83 %, specificita > 96 % (např. studie PIOPED II)²⁰.

Scintigrafie plic (ventilačně-perfúzní sken) je další velmi využívanou metodou, k jejímž výhodám patří bezpečnost a nižší radiační zátěž. S výhodou může být použita u mladších pacientů, u těhotných žen, u pacientů s anamnézou alergické reakce na kontrastní látku používanou při CTA, obecně pacientů s nízkou předtestovou pravděpodobností PE.

Plicní angiografie, event. digitální subtrakční angiografie (DSA) je používána při provádění perkutánní mechanické trombektomie (jakožto jedné z možných terapeutických možností).

Magnetická rezonance není k běžnému stanovení diagnózy PE používána.

Echokardiografické vyšetření (TTE) je pouze metodou pomocnou, umožňuje posoudit velikost a funkci pravostranných oddílů, zhodnotit a kvantifikovat případnou plicní hypertenzi, za určité situace lze detekovat přítomnost trombů v pravostranných oddílech, použití transezofageálního vyšetření (TEE) umožní zhodnocení stavu mezisíňového septa (celistvost, přítomnost zkratového toku, aneurysma). Pokud při diferenciálně diagnostickém vyšetření

stabilních pacientů nacházíme plicní hypertenzi (definovanou například rychlostí regurgitačního toku na trikuspidální chlopni nad 2,5 m/s při použití dopplerovského měření) a zároveň dilataci PK (zvykle poměr PK/LK > 0,5 či absolutní hodnoty rozměrů PK), je sensitivita až 92 % a specificita > 80 %^{15,16}. TTE jako takové je přínosem v rámci diferenciální diagnostiky, jelikož umožní odlišit jiné stavy s podobným klinickým obrazem (zhodnotíme stav levé komory, poruchy kinetiky, stav perikardu, funkci chlopni aj.). Zásadní význam má TTE u nestabilních pacientů nebo při nemožnosti provést CT vyšetření.

2.5 Prognosa, riziková stratifikace

Vzhledem k závažnosti a rizikovosti PE trvá dlouhodobě snaha o nalezení ideálního prognostického ukazatele, respektive množinu ukazatelů. Aktuálně nejvyšší váhu mají kromě klinických známek a průběhu samotné PE také ukazatele echokardiografické (stav funkce PK) a laboratorní markery. Stran klinických známek je i nadále používán systém PESI (Pumonary Embolism Severity Index) a zjednodušená verze sPESI (simplified PESI) – viz tabulka 7. Echokardiografické ukazatele s dobrým prognostickým potenciálem jsou morfologické a funkční charakteristiky PK (rozměr, funkce, kinetika, McConnellovo znamení - hypokinesa bazálního a středního segmentu volné stěny PK při normální kinetice hrotu, TAPSE – zhodnocení dopplerovských parametrů laterální části trikuspidálního anulu), tzv. D-shape LK (neboli vyklenování mezikomorového septa do LK v příčném řezu), zvýšený tlak v PK a PS (hodnoceno jako dilatace dolní duté žíly bez reakci na inspiraci). Přítomnost PFO je negativním prognostickým znakem, stejně tak nález trombů v pravostranných oddílech²¹⁻²⁸.

Hodnoty BNP a NT-pro BNP detekovatelné při PE jsou známkami přetížení kardiomyocytů dominantně PK. Jejich zvýšená hodnota je ukazatelem horšího průběhu i horší prognózy. Případné pozitivní hodnoty srdečních troponinů jsou ukazatelem nekrózy srdečních buněk, a jsou také prediktory horšího klinického průběhu i mortality^{29,30}.

Tabulka 7. Původní a zjednodušená verze PESI.

Parametr	Původní verze	Zjednodušená verze
Věk	věk v letech	(> 80 let)
Změna duševního stavu	60	-
Nádorové onemocnění	30	1
Systolický tlak < 100 mmHg	30	1
Tepová frekvence > 110/min	20	1
Dechová frekvence > 30/ min	20	-
Tělesná teplota < 36°C	20	-
Arteriální saturace < 90 %	20	1
Mužské pohlaví	10	-
Chronické onem. srdce	10	1
Chronické onem. plic	10	

<i>Hodnocení:</i>	<i>PESI</i>	<i>Třída I</i>	<i>≤ 65 bodů</i>	<i>30denní riziko úmrtí 0-1,6 %</i>
		<i>Třída II</i>	<i>66-85 bodů</i>	<i>30denní riziko úmrtí 1,7-3,5 %</i>
		<i>Třída III</i>	<i>86-105 bodů</i>	<i>30denní riziko úmrtí 3,2-7,1 %</i>
		<i>Třída IV</i>	<i>106-125 bodů</i>	<i>30denní riziko úmrtí 4,0-11,4 %</i>
		<i>Třída V</i>	<i>≥ 125 bodů</i>	<i>30denní riziko úmrtí 10-24,5 %</i>
	<i>sPESI:</i>		<i>0 bodů</i>	<i>30denní riziko úmrtí 1,0 %</i>
			<i>≥ 1 bod</i>	<i>30denní riziko úmrtí 10,9 %</i>

2.6 Terapie

Léčba plicní embolie odvisí od klinického průběhu onemocnění, v rozhodovacím algoritmu hrají roli také právě výše uvedené ukazatele přetížení PK (ať už echokardiografické či laboratorní), hodnoty TK, stabilita pacienta, primární manifestace choroby. V každém případě se vždy jedná o komplexní péči o pacienta s nutností precizní diagnostické a (někdy i souběžně probíhající) adekvátní terapie.

Antikoagulace

U všech pacientů s PE je indikována antikoagulační terapie. Její zahájení je neodkladné, zvláště u nestabilních pacientů (kdy je podávána současně s trombolytickou terapií, viz níže).

Základními preparáty jsou nefrakcionovaný heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (LMWH), perorálními možnostmi jsou antagonisté vitamínu K a recentně také nová či direktní antikoagulantia (NOAC, DOAC). Studie s těmito preparáty přinesly velmi pozitivní výsledky (Dabigatran – studie RE-COVER a RE-COVER II³¹, Rivaroxaban – EINSTEIN-DVT a EINSTEIN-PE³², Apixaban – AMPLIFY³³, Edoxaban – Hokusai-VTE³⁴).

Trombolytická terapie

Principem této modality je odstranění obstrukce toku krve plicním řečištěm. Trombolytika mají daleko vyšší efekt v porovnání s antikoagulačními preparáty. Tato léčba je indikována u nestabilních pacientů, v současné době máme k dispozici více preparátů, nicméně základním a nejpoužívanějším z nich je altepláza, neboli rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu (rtPA).

Alternativní možnosti

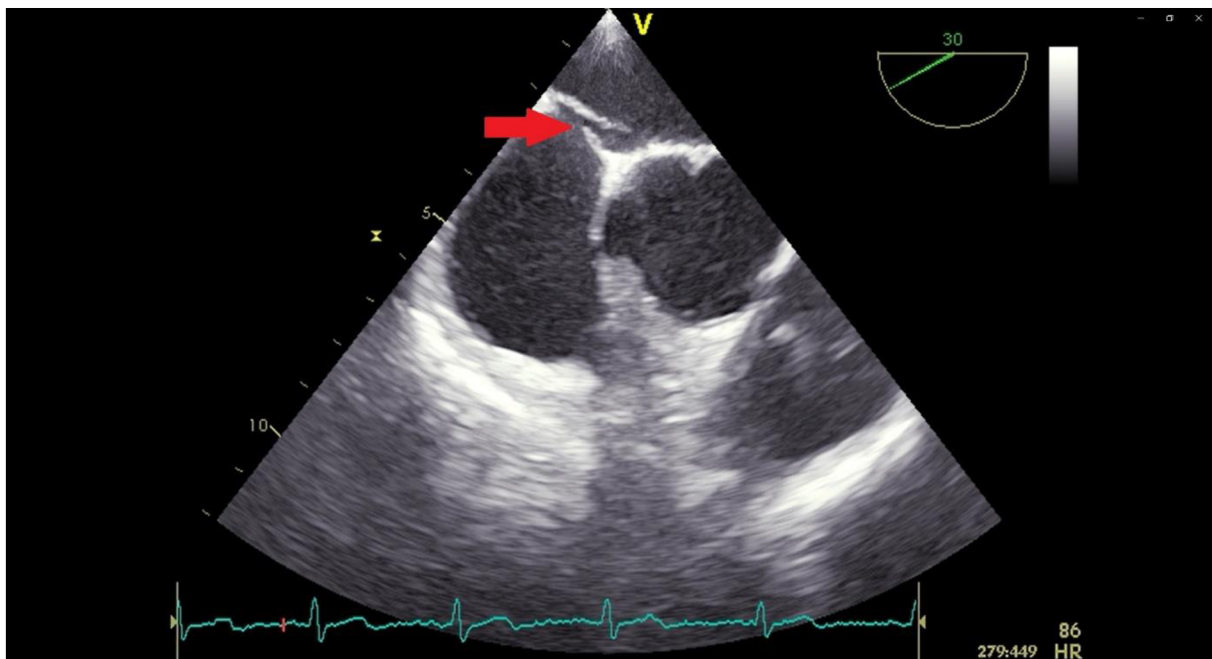
Variantou (vzácnou) je chirurgická embolektomie (připadá v úvahu při nemožnosti podat trombolýzu či při jejím selhání). Jinou možností je katetrizační mechanická trombektomie – principem je odstranění trombů z proximálních větví plicnice nebo jejich fragmentace intervenční perkutánní technikou, event. doplněná o lokální frakcionovanou aplikaci trombolytika katetrem přímo do jednotlivých trombembolizovaných větví plicnice. Z hlediska prevence recidivy (při nemožnosti antikoagulační léčby či při jejím selhání, event. u gravidních žen před porodem) připadá v úvahu implantace kaválního filtru.

3 Patentní foramen ovale

3.1 Definice, výskyt

Tento tunel, za určitých podmínek průchodný, mezi překrývajícími se řasami mezišňového septa³⁵ (septum primum a secundum) neřadíme mezi defekty síňové přepážky (ASD), je všeobecně akceptován jako varianta normy. V dospělé populaci je jeho výskyt popisován v závislosti na autorech mezi 15-25 %^{36,37}. Může být různě dlouhý (zvykle 3-22 mm)^{38,39}.

Obrázek 1. PFO, separace lamin mezišňového septa (označeno šipkou). Zdroj archiv prof. Hutry.



Jeho velikost je v pozitivní korelaci s rostoucím věkem. U této ve fetálním období významné struktury dochází u 70 % dětí k uzávěru během prvních 2 měsíců života. Může však jít o uzávěr pouze funkční, za určitých podmínek může dojít k opětovnému oddálení obou listů. S výskytem PFO pozitivně koreluje i výskyt aneurysmatu mezišňového septa (ASA), kteréžto je definované jako vychýlení septa o alespoň 10 mm od střední roviny do levé nebo pravé síně, nebo kombinovaná levoprávní exkurze o 15 mm a více⁴⁰.

3.2 Klinický význam

U drtivé většiny populace je přítomnost PFO irelevantní (ať jde o trvalou komunikaci způsobující hemodynamicky nevýznamný levo-pravý zkrat či o zmíněný funkční uzávěr). Leč při splnění určitých podmínek může tento kanál na významu získat. Při změně tlakového gradientu (krátkodobé či déle trvající) mezi levou a pravou síní může tato komunikace umožnit prostup trombu, resp. embolu, nejčastěji z oblasti žil dolních končetin či pánve z pravé síně do levé, a poté jeho vmetení cestou systémového oběhu (do centrální nervové soustavy, do jednoho či více orgánů, do tepen končetin aj.) a v dané lokalitě způsobit obstrukci toku se všemi konsekvencemi. Jinou variantou je vznik trombu přímo in situ, v kanálu PFO. Potvrzení přítomnosti trombu/embolu přímo v tomto místě v rámci diagnostického procesu je velmi vzácné, ale přesto možné⁴⁰. Proces průchodu vmetku z žilního systému do tepenného touto cestou je nazýván paradoxní embolizací (PxE).

Dle dokumentu EAPCI⁴¹ z roku 2019 zvyšuje přítomnost PFO riziko periferní embolizace 4 způsoby: (i) PxE, (ii) vzniku trombu in situ, (iii) spoluúčast na vzniku dysfunkce levé síně a (iv) jako rizikový faktor vzniku supraventrikulárních arytmií (dominantně fibrilace a flutter síní). Dále v literatuře najdeme i souvislost mezi PFO a diagnostickou jednotkou zvanou platypnea-orthodeoxia syndrom (vzácná situace popisovaná jako dušnost a cyanóza vsedě u starších nemocných, kdy dochází ke směřování toku krve z dolní duté žíly do PFO hypertrofickou Eustachovou chlopní)⁴¹⁻⁴³. Problematika PFO je diskutována také ve spojitosti s migrénami s aurou a u profesionálních potápěčů⁴¹.

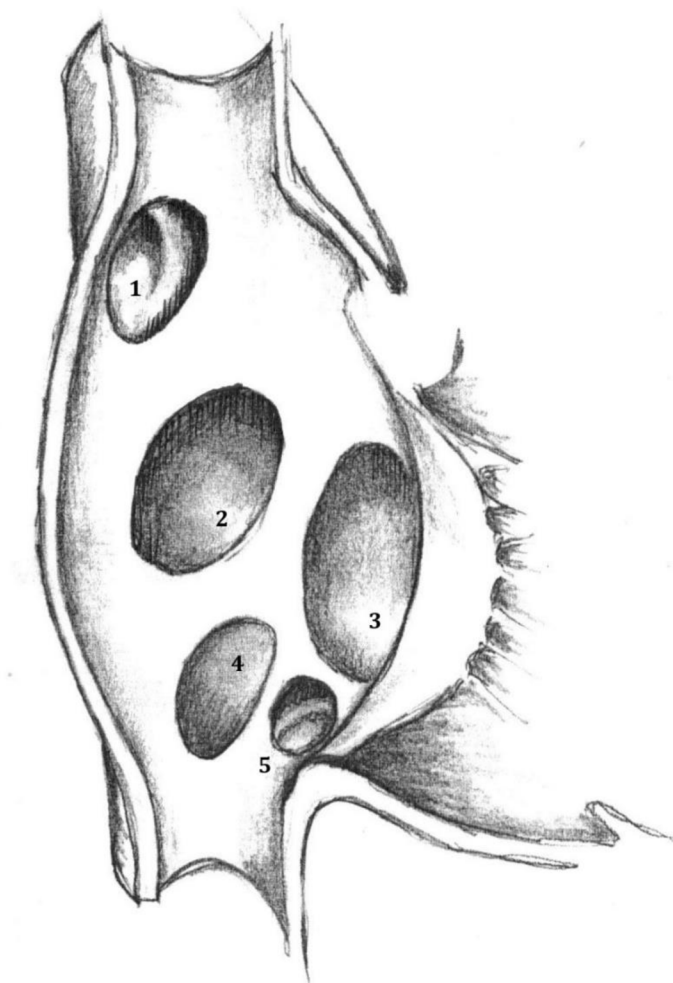
3.3 Diagnostika

Kvalitní přístrojová technika pro transthokarální echokardiografické vyšetření (TTE), navíc při použití kontrastní látky (zvykle sukcinylovaná želatina, hydroxyethylškrob nebo směs fyziologického roztoku se vzduchovými bublinami), umožňuje jistě dobrou detekci PFO u dobře vyšetřitelných pacientů, zlatým standardem pro diagnostiku však nadále zůstává transezofageální ECHO (TEE). Tímto vyšetřením zhodnotíme přítomnost PFO, jeho velikost, vztah k okolním strukturám, ASA, při použití barevného dopplerovského mapování (CFM)

i přítomnost klidového či provokovaného zkratového toku. Použití výše zmíněné kontrastní látky umožňuje hodnocení průniku mikrobublin z pravé síně do levé v klidu a při Valsalvově manévru, a tím zhodnocení velikosti pravo-levého zkratu stejným způsobem, jak tomu bylo v recentních studiích týkajících se použití okludéru k uzavření PFO v rámci sekundární prevence kryptogenních iCMP⁴⁰.

V rámci diferenciální diagnostiky je nutno odlišit pravé defekty mezišňového septa, z nichž nejčastější je defekt septa síní typu secundum, defekt typu sinus venosus superior a inferior, a defekt zvaný jako nezastřešený koronární sinus, viz obrázek 1.

Obrázek 2. Schématické znázornění výskytu defektů mezišňového septa (a jejich orientační procentuální výskyt). Zdroj archiv autora.



Legenda: 1. Defekt typu sinus venosus superior (10 %) 2. Defekt typu secundum (70 %) 3. Defekt typu primum (15-18 %) 4. Defekt typu sinus venosus inferior (2-3 %) 5. Defekt koronárního sinu (vzácně)

3.4 Paradoxní embolie

Jak bylo zmíněno v předchozím textu, mezi pacienty s potenciální kardioembolizační etiologií vzniku iCMP patří i ti, u nichž diagnostickým algoritmem odhalíme přítomnost patentního foramen ovale (PFO). Z pohledu striktně diagnostického se jedná ve většině případů o pacienty splňující kritéria tzv. kryptogenní CMP, tedy iCMP s neurčenou příčinou. U těchto pacientů (u nichž dle klinických a zobrazovacích charakteristik předpokládáme embolizační etiologii iCMP) hovoříme o tzv. ESUS, tedy embolic stroke of undetermined source⁴⁴. Je známo, že tito pacienti mají vyšší riziko recidivy, zcela zásadní je u nich komplexní a důkladné zhodnocení všech možných příčin kardioembolie – zejména pak dlouhodobé monitorování k vyloučení arytmiologické příčiny, jak bylo podrobně diskutováno výše. Mezi kryptogenní CMP a paradoxní embolií nelze zcela vložit rovnítko, řada studií však jasně dokázala signifikantně vyšší výskyt PFO u mladších pacientů s jinak nevysvětlitelnou příčinou CMP. U mladých pacientů s CMP a nálezem PFO je navíc zvýšené riziko recidiv CMP⁴⁵⁻⁴⁷.

S přihlédnutím k výše uvedené velmi složité diagnostice PxE je stanovení přesné incidence PxE a přesného podílu na celkovém počtu CMP prakticky nemožné. Lze předpokládat, že absolutní počty pacientů splňující podmínky diagnózy kryptogenní CMP (a s nimi tedy i podíl pacientů s PE) budou klesat. Je to dáno zlepšující se kvalitou diagnostických vyšetření a jejich vyšší dostupností, ale objevují se i nové možnosti dlouhodobé monitorace pacientů. S tím souvisí i rostoucí záchyt strukturálních a zejména funkčních abnormalit srdce (dominantně fibrilace síní) se suspektním potenciálem kardioembolizace. Recipročně může ubývat pacientů, které bychom dle dřívějších diagnostických algoritmů zařadili právě do skupiny etiologicky nejasných CMP. Na druhou stranu je třeba si uvědomit, že výskyt fibrilace síní také stoupá s věkem a problematika PxE (ve smyslu příčiny kryptogenní CMP) se týká dominantně mladší populace. U mladší populace je tedy kauzalita (mezi přítomností PFO a rizikem recidivy CMP) pravděpodobněji⁴⁷⁻⁴⁹.

3.5 Příčinná souvislost mezi PE, přítomností PFO a vznikem iCMP

Z hlediska cílů této práce je potřeba diskutovat souvislost mezi CMP, plicní embolií a přítomností PFO. Ať se jedná o PFO s trvalým levo-pravým zkratovým tokem či funkčně uzavřený tunel; plicní embolie zvýšením tlaku v pravostranných srdečních oddílech umožní

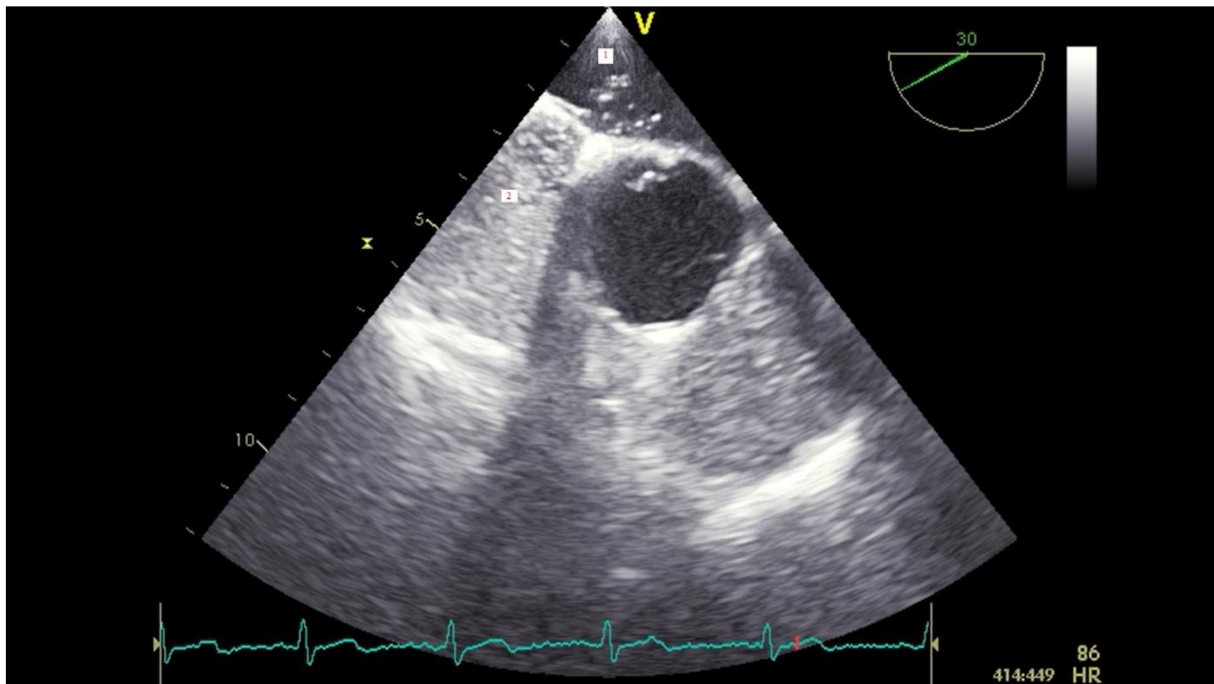
(změnou směru toku krve dle tlakových gradientů na pravo-levý) prostup embolů do levé síně nebo jejich uvolnění z kanálu PFO (u in-situ vzniklých trombů) a tedy jejich další pohyb systémovou cirkulací se vznikem paradoxní embolie. V případě, že je embolus zanesen do CNS, mozku, je podkladem iCMP, která se buď manifestuje či je klinicky nemá. Již byly provedeny práce, které u pacientů s PE a zároveň přítomností PFO prokázaly horší prognózu a také až pětinasobné riziko vzniku CMP⁵⁰. Výskyt klinicky němých ischemických nálezů na MRI mozku u pacientů s PE a PFO byl již také zaznamenán v některých observačních studiích⁵¹⁻⁵³. Je znám i fakt, že v populaci pod 50 let je předpokládaný výskyt kryptogenních CMP > 50 %.⁴¹

3.6 Sekundární prevence paradoxní embolie, kontroverze intervenčního uzávěru

Jednou z možností sekundární prevence PxE je katetrizační uzávěr intrakardiálního zkratu (PFO, event. ASD). Tato metoda je v praxi dobře zavedená, v minulosti se však ozývaly kritické názory, že studie, které se zabývaly touto problematikou, přinesly rozporuplné výsledky. Z hlediska hlavního sledovaného ukazatele, tedy snížení recidivy CMP (event. TIA) ve skupině pacientů s uzávěrem PFO v porovnání s pacienty léčenými medikamentózně, nepřinesly totiž všechny studie signifikantní rozdíly. První větší studie CLOSURE I⁵⁴ měla prokázat superioritu uzávěru PFO proti farmakoterapii, k čemuž nedošlo (z dnešního pohledu je možné označit ji za zastaralou – použitým typem okludéru, krátkým následným sledováním i sledovanými charakteristikami PFO; výsledky proto ani nebývají zařazovány do metaanalýz). Výskyt CMP i TIA byl v intervenční větvi nižší, ale ne signifikantně. Podobně nebylo signifikantních výsledků dosaženo v primárních endpotech ve studii PC Trial⁵⁵. V roce 2017 byly publikovány v krátkém sledu výsledky tří dalších větších randomizovaných studií, RESPECT⁵⁶, REDUCE⁵⁷ a CLOSE⁵⁸, které prokázaly signifikantní snížení výskytu CMP v intervenčně řešené populaci (i když u studie RESPECT toto bylo prokázáno jen při prodloužení observační doby). Následovala ještě menší studie DEFEND PFO⁵⁹, kde byl výskyt CMP, stejně jako ve studii CLOSE, v intervenční skupině dokonce nulový. Přehledně jsou výsledky studií shrnuty v tabulce 8. Využití této metody se na základě výsledků výše zmíněných studií zvýšilo, nadále však zaznívají kritické hlasy volající po opatrnosti s indikací uzávěru PFO, a to především s ohledem na velmi pečlivou selekci pacientů, u nichž toto řešení může mít význam.

Pravděpodobně nejzásadnější výtkou vůči novějším studiím je fakt, že obsahují disproporčně velké zastoupení pacientů s tzv. velkým PFO (viz tabulka 8), zatímco ve studiích, které neprokázaly benefit uzavěru PFO, bylo rozložení více odpovídající běžné populaci⁶⁰⁻⁶². Navíc jednotliví autoři různě definovali tzv. velký zkrat. Zvykle jej hodnotíme dle množství mikrobublin kontrastní látky, které pronikají kanálem PFO při vagovém manévru během TEE. Například ve studiích PC a RESPECT byla hranice 20 bublin, ve starší CLOSURE 1 a v REDUCE 25 bublin, v CLOSE dokonce 30 bublin.

Obrázek 3. Průnik mikrobublin z pravé síně do levé cestou PFO (bubliny v levé síni označeny číslem 1). Zdroj archiv prof. Hutery.



Tabulka 8. Charakteristika studií hodnotících intervenční uzávěr PFO v sekundární prevenci paradoxní embolie

Studie	Skupiny	Počet pacientů	Věk prům.	Muži	Okludér	Primární end point	Výsledek prim. endpointu	CMP	TIA	De novo MRI nálezy	Smrt souhrnně	Výskyt síňové fibrilace/flutteru	krvácení	Periprocedurální komplikace	Velikost zkratu dle množství mikrobublin	Zastoupení velkého zkratu	Výskyt aneurysmatu mezišíňového septa	poznámky
CLOSURE I (2012)	Uzávěr PFO	447	46,3	52,1 %	STARFlex ①	Kompozitní (CMP a TIA během 2 let, smrt z jakékoli příčiny v prvních 30 dnech, smrt z neurogení příčiny mezi 31. dnem a 2 roky)	nesignifikantní	12 (2,9 %)	13 (3,1 %)		2 (0,5 %)	23 (5,7 %)	10/378 (2,6 %) ①	13 (3,2 %)	Malý (1-10), Střední (10-25), Velký (> 25)	neuveдено	36 %	① krvácení nebylo sledováno u všech pacientů
	Farmakologická léčba	462	45,7	51,5 %				13 (3,1 %)	17 (4,1 %)		4 (0,9 %)	3 (0,7 %)	4/374 (1,1 %) ①			neuveдено		
PC Trial (2013)	PFO closure	204	44,3	45,1 %	Amplatzer PFO occluder	Kompozitní ze smrti, CMP, TIA či periferní embolizace	nesignifikantní	1 (0,5 %)	5 (2,5 %)		2 (1,0 %)	6 (2,9 %)	8 (3,9 %)	3 (1,5 %)	Malý (1-5), Střední (6-20), Velký (> 20)	neuveдено	19 %	
	Farmakologická léčba	210	44,6	54,3 %				5 (2,4 %)	7 (3,3 %)		0 (0,0 %)	2 (1,0 %)	12 (5,7 %)			neuveдено		
RESPECT (2017)	Uzávěr PFO	499	45,7	53,7 %	Amplatzer PFO occluder	Kompozitní z rekurence nefatální CMP, fatálního CMP, či smrt v prvních 45 dnech po randomizaci	signifikantní	18 (3,6 %)	17 (3,4 %)		3 (0,6 %)	15 (3,0 %)	3 (0,6 %)	12 (2,4 %) ②	Malý (1-9), Střední (10-20), velký (> 20)	49,50 %	36 %	② překvapivě vyšší výskyt periprocedurálního krvácení
	Farmakologická léčba	481	46,2	55,7 %				28 (5,8 %)	23 (4,8 %)		6 (1,2 %)	8 (1,5 %)	0 (0,0 %)			48,00 %		
REDUCE (2017)	Uzávěr PFO	441	45,4	59,2 %	HELEX, CARDIOFORM	Ischemická CMP a nový nálezy na MRI mozku	signifikantní	6 (1,4 %)		18 (4,7 %)	2 (0,5 %)	29 (6,6 %)	8 (0,9 %) ③	11 (2,5 %) ③	Malý (1-5), Střední (6-25), Velký (> 25)	42,80 %	20 % (sledováno pouze v intervenční větvi)	2 typy okludérů ③ z toho 4 případy periprocedurálního krvácení
	Farmakologická léčba	223	44,8	61,9 %				12 (5,4 %)		19 (10,7 %)	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)	6 (2,7 %)			36,60 %		
CLOSE (2017)	Uzávěr PFO	238	42,9	57,6 %	9 typů	CMP	signifikantní	0 (0,0 %)			0 (0,0 %)	11 (4,6 %)	2 (0,8 %)	14 (5,9 %) ④	Zařazení pouze pacienti s velkým zkratem > 30 nebo s ASA	90,80 %	34,00 %	3kroková randomizace s ohledem na kontraindikace pacientů
	Farmakologická léčba	235	43,8	60,4 %				14 (5,9 %)			0 (0,0 %)	2 (0,9 %)	5 (2,1 %)			94,90 %	31,50 %	④ z toho 9 výskytu fibrilace síní, 1 flutter síní, 2krát zachycena jiná supraventrikulární tachykardie, u 1 pacienta záchyt vzduchové embolie, u 1 pacienta prodloužení předpokládané doby hospitalizace
DEFEND-PFO (2018)	Uzávěr PFO	60	49,0	55,0 %	Amplatzer PFO occluder	Kompozitní z CMP, smrt z kardiovaskulární příčiny, významného krvácení dle TIMI během 2 let	signifikantní	0 (0,0 %)			0 (0,0 %)	2 (3,3 %)	0 (0,0 %)		Zařazení pacienti s velkým zkratem, definováno jinými parametry	100 %	Podmínkou zařazení byl velký zkrat, přítomnost aneurysmatu či hypermobilita septa	menší studie; větší důraz na charakteristiky zkratu (velikost, směr toku, hypermobilita septa ad. ⑤ 5 ischemických 1 hemoragická CMP
	Farmakologická léčba	60	54,0	56,7 %				6 (12,9 %) †			0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,7 %) ⑤			100 %		

Antiagregační farmakoterapie je v případě PxE (resp. obecně po CMP) standardní léčbou, studie tedy porovnávají intervenční řešení dominantně s antiagregací (či antikoagulací warfarinem). Již známe výsledky studie porovnávající DOAC a aspirin při prevenci CMP, která prokázala při stejném riziku krvácení signifikantně lepší efektivitu apixabanu v prevenci CMP⁶³.

Dosud žádná studie neporovnává uzávěr PFO přímo s DOAC. Moderní antikoagulační terapie tak může mít výrazně lepší výsledky než farmakoterapie podávaná ve výše uvedených randomizovaných studiích, a to bez rizik spojených s implantací okludéru, především vyššího výskytu fibrilace síní. Právě toto riziko, které vyplývá z výsledků studií, je poslední možnou zásadnější námitkou proti používání okludéru. Možnost komplikace související s výkonem (krvácení z žilního vpichu či extrémně vzácná embolizace okludéru) jistě není zanedbatelná, je však nižší v porovnání s jinými výkony, jako jsou perkutánní koronární intervence či katetrizační léčba fibrilace síní. K výskytu epizod fibrilace síní po katetrizačním uzávěru PFO je nicméně také třeba uvést, že například ve studii CLOSE se u všech 11 pacientů jednalo vždy o jednu asymptomatickou epizodu v průběhu prvního měsíce po implantaci, poté již k dalším výskytům fibrilace nedocházelo⁵⁸. Navíc je pozorován jednoznačný trend snižování výskytu fibrilace síní v souvislosti s novějšími okludéry a zlepšující se learning curve s výkony. V souvislosti s výše uvedeným je třeba si navíc uvědomit, že s rostoucí dobou od implantace okludéru u takto řešených pacientů stoupá obecné populační riziko výskytu této arytmie, a tedy určitá část z nich dospěje ve vyšším věku jistě k potřebě antikoagulace bez souvislosti se samotnou přítomností okludéru.

Optimalizací výběru pacienta indikovaného k uzávěru PFO či ASD snižujeme rizika komplikací (v porovnání s riziky pacientů léčených konzervativně) prakticky k nule. Tato optimalizace souvisí například s velikostí zkratu – při důkladnějším rozboru výsledků vidíme, že ve studiích s jednoznačně pozitivními výsledky byl vyšší výskyt velkých zkratů. Roli hraje přítomnost ASA, také rozsah jeho vyklenování. Takovéto důsledné hodnocení charakteristik PFO chybělo ve starších studiích, což mohlo být důvodem neprůkazného benefitu uzávěru PFO. Větší benefit z uzávěru PFO byl u pacientů s většími shunty potvrzen i výsledky metaanalýz⁶⁰.

Nyní je jisté, že intervenční řešení PFO jako prevence sekundární CMP již přestává být kontroverzním tématem a panuje všeobecná shoda na tom, že uzávěr PFO je dobrým nástrojem pro prevenci sekundární CMP u vhodně selektovaných pacientů. Správná selekce

pacientů je proto nejzásadnějším aktuálním tématem – je třeba si uvědomit, že ne všechny studie braly v potaz nutnost „dostatečně silného podezření“ na kauzalitu vztahu PFO a CMP. Za zmínku stojí výskyt 30-35 % výskyt hypertenze u pacientů ve studiích, dyslipidémie byla zjištěna až ve 40 % (RESPECT) nebo 46 % (CLOSURE I). Velké zastoupení měli i kuřáci (například 14 % v REDUCE či > 10 % v RESPECT)⁵⁴⁻⁵⁹. Různý výskyt těchto rizikových faktorů potenciálně mohl ovlivnit váhu výsledků, a může vést k úvaze, že pokud by pacienti v těchto studiích byli ještě lépe selektováni, výsledky intervenční terapie by mohly být ještě výrazně lepší.

Jasnější pohled měl do problematiky PE v rámci kryptogenní CMP vnést skórovací systém RoPE⁶⁴. Slabinou je to, že systém nepracuje s rizikovými faktory embolizace, stále chybí potvrzení jeho spolehlivosti dalšími studii.

Na tomto místě si dovoluji odkázat na tabulku 9, ve které je přehledně uveden souhrn vyšetření pacientů před eventuálním uzávěrem PFO v rámci sekundární prevence PxE na našem pracovišti.

Tabulka 9 – Indikační kritéria pro intervenční řešení PFO v rámci sekundární prevence PxE na našem pracovišti.

Základní kritéria pro selekci pacientů ke zvážení intervenčního řešení PFO	
Neobjasněná etiologie CMP/TIA (tedy kryptogenní příhoda)	Vyloučení aterosklerosy jako pravděpodobné příčiny CMP/TIA (ultrazvuk, CT, MRI, DSA)
	Vyloučení kardoembolismu jako pravděpodobné příčiny CMP/TIA (dlouhodobé EKG Holter vyšetření, ECHO)
	Vyloučení trombofilních stavů a vaskulopatie jako pravděpodobné příčiny CMP/TIA
Echokardiografická kritéria (TEE)	Potvrzení pravo-levého zkratového toku (spontánního či provokovaného)
Pomocná kritéria podporující rozhodnutí o intervenčním řešení	
Dostatečná vzdálenost (rim) od chlopní (aortální, mitrální, trikuspidální)	
ASA	
Přítomnost Chiariho sítě či Eustachovy chlopně	
Velký zkrat (průnik více než 20 mikrobublin)	
Pulmonární hypertenze (akutní, chronická)	
Okolnosti vzniku CMP/TIA – dominantně zvýšení nitrobřišního tlaku	
Varixy dolních končetin, chronická venósní insuficience	
Celkový stav a prognosa pacienta	
RoPE jako pomocná charakteristika ⁶⁴	

Eventuální nejednotnost v rámci problematiky sekundární prevence PxE v Evropě se snaží řešit dokument European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Vznikl ve spolupráci 8 evropských odborných asociací a publikován byl roku 2019⁶⁵. Tento dokument přehledně vypočítává vyšetření v rámci diagnostiky kryptogenní CMP, definuje roli kardiologa a neurologa v diagnostickém algoritmu. I s ohledem na výsledky studií klade důraz na morfologické charakteristiky PFO, kvalitu vyšetření (včetně schopnosti pacientů

provést kvalitně Valsalvův manévr), přítomnost jiných rizikových faktorů, hodnotí i možné komplikace výkonu v souvislosti s přítomností fyziologických variant (nedostatečný okraj síňového septa, výrazně mobilní septum, nedostatečná celková velikost septa či dlouhý tunel PFO). Zcela zásadním tématem je prokázání kauzality mezi přítomností PFO a vznikem CMP, což opět zdůrazňuje náročnost rozhodování v konkrétních případech. Došlo také k reakcím jednotlivých národních pracovních skupin – zásadní myšlenkou je nadále trvající potřeba komplexního vyšetření pacientů a přísná individualizace při rozhodování o léčbě.

3.7 Primární prevence

Intervenční řešení PxE má v dnešní době v sekundární prevenci ve velmi dobře definované populaci pozici jistou. Současné výzkumy již neodpovídají na otázku, zda tuto metodu využívat, ale na to, který pacient je pro tento výkon vhodný. Otázkou do budoucna bude ale také to, zda by u takto selektované populace bylo možno prokázat benefit intervenčního výkonu i v prevenci primární⁶⁶. V praktické části této práce je potenciální intervenční řešení v rámci primární prevence (klinicky němí pacienti) diskutováno podrobněji. V budoucnu bude také potřeba vyhodnotit benefit DOAC v této problematice (jak v prevenci sekundární, tak primární) a případně porovnat tuto farmakologickou modalitu s intervenčním řešením.

Výzkumná část

4 Cíle práce

Hlavním cílem práce je prokázat u pacientů s potvrzeným PFO korelaci a časovou souvislost mezi vznikem plicní embolie a vznikem ischemických (klinicky němých) nálezů na MRI mozku.

Dílčí cíle:

- Prokázat souvislost mezi pozitivitou a výší troponinu v laboratorních odběrech a nálezy na MRI mozku.
- Prokázat souvislost mezi pozitivitou a výší NT-proBNP v laboratorních odběrech a nálezy na MRI mozku.
- Prokázat souvislost mezi pozitivitou a výší troponinu v laboratorních odběrech a přítomností PFO.
- Prokázat souvislost mezi pozitivitou a výší NT-proBNP v laboratorních odběrech a přítomností PFO.
- Základní zhodnocení echokardiografických parametrů u pacientů s plicní embolií, dominantně se zaměřením na funkci pravé komory.
- Při klinické kontrole po 1 roce od plicní embolie zhodnotit výskyt chronické tromboembolické plicní hypertenze a výskyt malignit v naší skupině pacientů.

Základní klinickou hypotézou naší práce je etiopatogenetická souvislost mezi přítomností PFO a klinicky němých akutních a subakutních ischemických nálezů na MRI mozku detekovatelných u pacientů s plicní embolií. V případě pozitivně korelujících nálezů by se komplexnější vyšetřování pacientů s PFO mohlo implementovat do algoritmu vyšetřovacích a terapeutických postupů k precizaci primární prevence ischemických mozkových příhod u pacientů s PFO.

5 Soubor, metodika

Pacienti byli do našeho observačního registru zařazováni v období září 2016 až října 2019. Jedná se o 129 konsekutivních pacientů s potvrzenou diagnosou PE bez klinických známek CMP, kteří byli seznámeni s možností tohoto komplexního došetření, souhlasili s ním, a byli dále vyšetřováni po podpisu informovaného souhlasu. Diagnosa PE byla potvrzena CTA vstupně. U všech pacientů bylo dle protokolu provedeno TTE a TEE, laboratorní screening a MRI mozku (specifický protokol embolizace). Při roční kontrole byl hodnocen klinický stav, odebrána anamnéza (malignita) a provedeno kontrolní echokardiografické vyšetření (CTEPH).

5.1 Magnetická rezonance

V našem souboru byla provedena magnetická rezonance mozku po potvrzení PE (načasování bylo ovlivněno klinickým stavem pacienta a souhlasem s došetřením). Vyšetření proběhlo dle tzv. protokolu embolizace (viz tabulka 10). Posuzování akutních ischemických lézí bylo stanoveno pomocí DWI trace zobrazení ($b=1000$). Pro potřeby naší práce byly asymptomatické ischemické léze hodnoceny jako akutní a subakutní (tj. „stáří MR lézí“ do 48 hod před provedením MRI vyšetření), ostatní nálezy byly radiologem popsány dle zvyklých standardů (chronické ischemické léze, hemoragické léze aj.). Toto radiologické členění ischemických lézí bylo použito cíleně ke zhodnocení časových souvislostí, není zaměnitelné s neurologickým členěním symptomatických ischemických lézí (kde jsou časové souvislosti zcela kruciální při volbě léčby, například při indikaci trombolytické léčby)⁶⁷.

Tabulka 10. Protokol embolizace – jednotlivé sekvence

Lokalizér
T2 vážené turbo spin echo (TSE)
Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)
Diffusion-weighted imaging (DWI)
3D time of flight magnetic resonance angiography (TOF MRA)

Vyšetření byla provedena na přístroji Siemens Magnetom Avanto 1,5 T, Q engine (33mT/m), Tim 76x18 (Siemens AG, Erlangen, Německo) vybaveného softwarem Syngo 2004A

5.2 Echokardiografická vyšetření

Echokardiografická vyšetření byla provedena u pacientů časně po potvrzení diagnosy PE na přístrojích Vivid 7 s obligátní registrací EKG transthorakální a následně transezofageální

sondou (TTE, TEE). Konkrétní metodika vyšetření viz tabulka 11.

Tabulka 11. Optimalizace ultrazvukového přístroje během vyšetření

Nastavení Nyquistova limitu v rozmezí 50-70 cm/s
Úprava hloubky, zisku, mechanického indexu, komprese či fokusace
B-mode 2D zobrazení - hodnoceny sekvence o 3 cyklech, při fibrilaci síní o 5 cyklech s nastavení frame rate 40-80/s
Pro CWD, PWD, TDI modality akvizice sekvencí o 3 cyklech, při fibrilaci síní o 5 cyklech o rychlosti posunu 50-100 mm/s
Optimalizace šířky sektoru pro region zájmu pro dopplerovská vyšetření

Zásadním sledovaným parametrem byla přítomnost PFO, zhodnocení stavu septa (ASA, paradoxní pohyb septa), přítomnost pravo-levého zkratového toku, případně záchyt trombu přímo v kanálu PFO. K průkazu zkratového toku během TEE byla použita echokontrastní látka (6% roztok hydroxyetylškrobu podán periferní venózní linkou), a to jednak v klidové fázi a jednak při Valsalvově manévru. Hodnoceno bylo i množství proniknuvších mikrobublin.

Dalšími sledovanými parametry byla velikost a funkce pravé komory, poměr velikostí obou komor, zhodnocení plicní hypertenze a přítomnost McConnelova znamení, což je normo- až hyperkineza apikálních segmentů volné stěny PK při současné hypokinezi bazálních partií⁶⁸. U všech pacientů bylo pochopitelně provedeno kompletní (resp. komplexní) echokardiografické vyšetření (viz přehledná tabulka 12), zhodnocení všech výsledků není tématem této práce.

Tabulka 12 Souhrn veškerých parametrů při echokardiografickém vyšetření pacientů

Morfologie a funkce levé komory/síně	Enddiastolický rozměr dutiny levé komory - septum a zadní stěna (mm) Ejekční frakce levé komory - EF LK (%) Enddiastolické a endsystolické volumy - EDV, ESV (ml) měřené biplanární Simpsonovou metodou Globální longitudinální 2D strain (%) levé komory (A4C, A2C, ALAX) Rotace a torze levé komory (PSAX – 3 úrovně) Rozměry levé síně (LS) měřené z PLAX, A4C (mm) Tissue Doppler Imaging (TDI) Em rychlosti měřené na septálním a laterálním anulu (cm/s) Transmitrální tok E/A, DTE
Morfologie a funkce pravé komory	Enddiastolický rozměr dutiny pravé komory – A4C (mm) Frakční změna plochy pravé komory – FAC (%) Globální longitudinální 2D strain (%) volné stěny pravé komory (A4C) Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) Tissue Doppler Imaging (TDI) - trikuspidální anulus S _r S prime (cm/s)
Hemodynamické parametry	Srdeční výdej měřený z LVOT (mm) Left ventricular outflow tract velocity time integrál (cm) a tepové frekvence, dP/dT (mitrální regurgitace) Plnicí tlaky levé komory: E/Em (septální a laterální anulus) Plicní cirkulace: right ventricular outflow tract velocity time integrál (cm), odhad středního tlaku v pravé síni podle rozměrů dolní duté žíly (2 rozměry) – pokud lze, odhad systolického tlaku v plicnici - pulmonary artery systolic pressure (PASP) z gradientu trikuspidální regurgitace (mmHg), odhad středního tlaku v plicnici – mean pulmonary artery pressure (MPAP) z gradientu regurgitace na pulmonální chlopni Vrcholová rychlost jetu TR (m/s)
Zhodnocení chlop. vad	Grading I-IV dle současných doporučených postupů ⁶⁹

Parasterální projekce na dlouhou osu levé komory (PLAX)	2D harmonické zobrazení (frame rate nad 40/s) Color flow Doppler k evaluaci aortální regurgitace Color flow Doppler k evaluaci mitrální regurgitace M-Mode měření rozměrů levé komory M-Mode kolmo na levou síň
Parasterální projekce na krátkou osu levé komory (PSAX)	2D harmonické zobrazení (frame rate nad 40/s) v úrovni papilárních svalů 2D harmonické zobrazení (frame rate nad 40/s) v úrovni mitrální chlopně 2D harmonické zobrazení (frame rate nad 40/s) v úrovni srdeční baze Color flow Doppler k evaluaci aortální regurgitace Color flow Doppler k evaluaci mitrální regurgitace Color flow Doppler k evaluaci plicnicové regurgitace PW spektrální Doppler ve výtokovém traktu pravé komory CW spektrální Doppler k evaluaci plicnicové regurgitace Color flow Doppler k evaluaci trikuspidální regurgitace
Apikální čtyřdutinová projekce (A4C)	2D harmonické zobrazení (FR nad 40/s) projekce na optimální zobrazení levé komory 2D harmonické zobrazení (FR nad 40/s), modifikovaná projekce na zobrazení pravé komory Color flow Doppler k evaluaci mitrální regurgitace PW spektrální Doppler transmitrálního toku s vzorkovacím objemem mezi okraji chlopně CW spektrální Doppler k evaluaci mitrální regurgitace PW spektrální Doppler plicních žil Tissue Doppler Imaging mitrálního annulu (mitrální laterální a septální, trikuspidální) Color flow Doppler k evaluaci trikuspidální regurgitace PW spektrální Doppler trikuspidálního toku s vzorkovacím objemem mezi okraji chlopně CW spektrální Doppler k evaluaci trikuspidální regurgitace M-Mode systolické exkurze trikuspidálního anulu - TAPSE (horizontální sweep 50 mm/s)
Apikální pětidutinová projekce (A5C)	2D harmonické zobrazení (FR nad 40/s) projekce na optimální zobrazení levé komory a LVOT Color flow Doppler k evaluaci aortální regurgitace PW spektrální Doppler ve výtokovém traktu levé komory CW spektrální Doppler k evaluaci transaortálního toku)
Apikální dvojdutinová projekce (A2C)	2D harmonické zobrazení (FR nad 40/s) projekce na optimální zobrazení levé komory Color flow Doppler k evaluaci mitrální regurgitace)
Apikální projekce na dlouhou osu levé komory (ALAX)	2D harmonické zobrazení (FR nad 40/s) projekce na optimální zobrazení levé komory Color flow Doppler k evaluaci aortální regurgitace Color flow Doppler k evaluaci mitrální regurgitace)
Subxifoideální projekce (SX)	2D harmonické zobrazení (FR nad 40/s) projekce na optimální zobrazení levé komory 2D harmonické zobrazení (FR nad 40/s) dolní duté žíly v klidu a při „sniff“ manévru)

5.3 Laboratorní vyšetření

Základním sledovaným parametrem z krevních odběrů v našem souboru byl srdeční troponin T a NT-proBNP – viz tabulka 13.

Tabulka 13. Popis elektrochemiluminescentních imunoanalytických metod

Parametr	Dolní detekční limit	Variační koeficient	Výrobce
Troponin T	5 ng/L	< 5,2%	Elecsys Troponin T, Cobas 8000 e602, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo
NT-proBNP	5 ng/L	< 3,1%	Elecsys proBNP gen 2, Cobas 8000 e602, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo

5.4 Statistická analýza

V práci jsou použity standardní popisné statistiky, k hodnocení výsledků byly použity tyto statistické metody: Fischer's exact factorial test, Kruskal Wallis's test. Zhodnocení bylo provedeno ve spolupráci s externím pracovníkem Univerzity Palackého v Olomouci.

6 Výsledky

6.1 Souhrnné zhodnocení populace

Celkem bylo během naší práce kompletně vyšetřeno 129 pacientů s věkovým průměrem 62,5 let, z toho 75 žen (58,14 %). U 12 pacientů (9,3 %) se jednalo o recidivu PE. Nemocniční mortalita byla 5,43 %, do roční kontroly zemřelo 5 pacientů (celková mortalita byla tedy 7,75 %). Fibrilace síní je v naší kohortě přítomna u 10,08 % (n = 13) pacientů, dyslipidémie u 27,91 % (celkem 36 pacientů). Podrobněji viz tabulka 14.

Tabulka 14. Charakteristika souboru

Celkem pacientů	129	
Věk	62,5	
Výška (cm)	170,5	
Hmotnost (kg)	87,2	
Body mass index	29,88	
Ženy	63	58,14 %
Kouření	14	10,85 %
PFO potvrzené TEE	47	36,43 %
Hypertenze arteriální	79	61,24 %
Fibrilace síní	13	10,08 %
Cévní mozková příhoda nebo transitorní ischemická ataka v anamnéze	10	7,75 %
Dyslipidémie	15	11,63 %
Diabetes mellitus 2. typu, léčba inzulinem	6	4,65 %
Diabetes mellitus 2. typu, léčba perorálními léky	13	10,08 %
Diabetes mellitus 2. typu, léčba dietou	3	2,33 %
Chronický koronární syndrom	17	13,18 %
Plicní embolie v anamnéze	12	9,30 %
Malignita	24	18,60 %
Vředová choroba gastroduodenální	6	4,65 %
Renální insufficience	9	6,98 %
Plicní onemocnění	10	7,75 %
Ischemická choroba dolních končetin	4	3,10 %
Dyslipidémie	36	27,91 %
Nemocniční mortalita	7	5,43 %
Průkaz chronické tromboembolické plicní hypertenze při roční kontrole	8	6,20 %
Zjištění přítomnosti malignity při roční kontrole	14	10,85 %

Tabulka 15. Hodnocení body mass indexu (BMI) a výskyt v našem souboru.

Body mass index		Výskyt v našem souboru *
< 18,4	Podváha	1 (0,7 %)
18,5 - 24,9	Normální hmotnost	15 (11,6 %)
25 - 29,9	Nadváha	48 (37,2 %)
30 - 39,9	Obezita	53 (41,1 %)
> 40	Morbidní obezita	(1,5 %)

* u 10 pacientů nedohledatelný údaj (výška nebo hmotnost)

Tabulka 16. Klasifikace pacientů podle závažnosti a rizika časného úmrtí (dle doporučených postupů ESC)¹³

Riziko	Celkem	PFO	Trombolýza	Recidiva
Vysoké	11	5 (45,45 %)	5	2
Vyšší střední	30	11 (36,67 %)	0	3
Nižší střední	42	18 (42,86 %)	0	3
Nízké	46	13 (28,26 %)	0	4

6.2 PFO

Základním sledovaným echokardiografickým parametrem v naší skupině byla přítomnost PFO, který byl nalezen u 46,3 % mužů (n = 25) a u 29,3 % žen (n = 22). Námi zaznamenaný výskyt PFO v populaci pacientů po stanovení diagnózy PE je výrazně vyšší proti běžně udávanému výskytu PFO v neselektované populaci (15-25 %)^{36,37}.

6.3 MRI nálezy

Načasování vyšetření pacientů je v naší skupině ovlivněno více faktory (více viz diskuze níže), nicméně během prvních 2 dní od stanovení diagnózy PE bylo vyšetřeno touto metodou 24 pacientů (viz graf 1.). Průměrná doba do provedení MRI mozku byla 6,1 dne. U celkem 7 pacientů byla prokázána asymptomatická akutní nebo subakutní ischemická léze při protokolu embolizace. Byla prokázána statisticky významná korelace (použití Fischerova exaktního faktoriálního indexu) mezi výskytem těchto lézí a přítomností PFO (p = 0,01, viz tabulka 18). Souvislost mezi přítomností PFO a nálezy na MRI mozku je z obecného hlediska známa, viz výše, nicméně v naší skupině se jedná o unikátní průkaz nových změn v přímé časové souvislosti se stanovením diagnózy plicní embolie.

Z jiných nálezů byl u 2 pacientů bez PFO nalezen meningeom, u 1 pacientky s PFO byl nalezen demyelinizační proces. Tito pacienti byli odesláni k dalšímu došetření v režii neurologů.

Tabulka 17. Nález na MRI

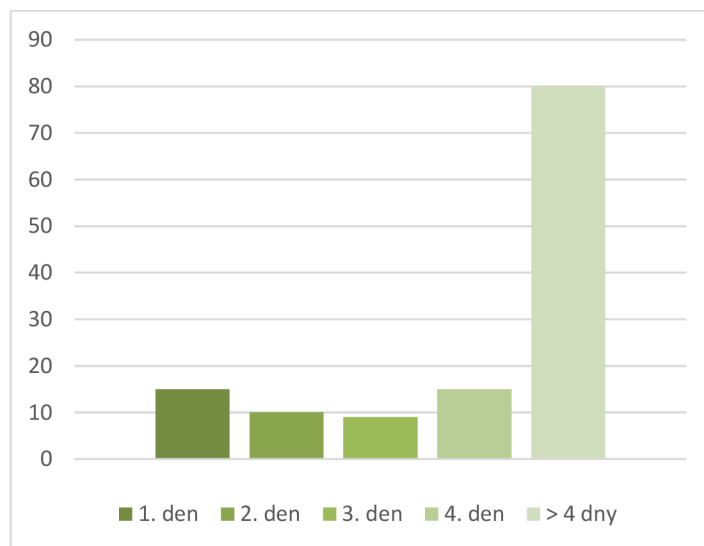
Nález	Celkem	PFO ANO/NE
Akutní ischemická léze	2 (1,55 %)	2/0
Subakutní ischemická léze	5 (3,88 %)	4/1
Chronické ischemické léze	1 (0,77 %)	1/0
Chronické ischemické léze vícečetné	50 (38,76 %)	22/28
Akutní hemorhagické léze	2 (1,55 %)	1/1
Chronické hemorhagické léze	0	0/0

Tabulka 18. Souvislost mezi akutními a subakutními ischemickými nálezy na MRI a přítomností PFO.

		Akutní/subakutní léze na MRI	
		ANO	NE
PFO	ANO	6	41
	NE	1	81

$p = 0.01$ – použit Fischer's exact factorial test

Graf 1. Načasování MRI vyšetření mozku od stanovení diagnózy plicní embolie



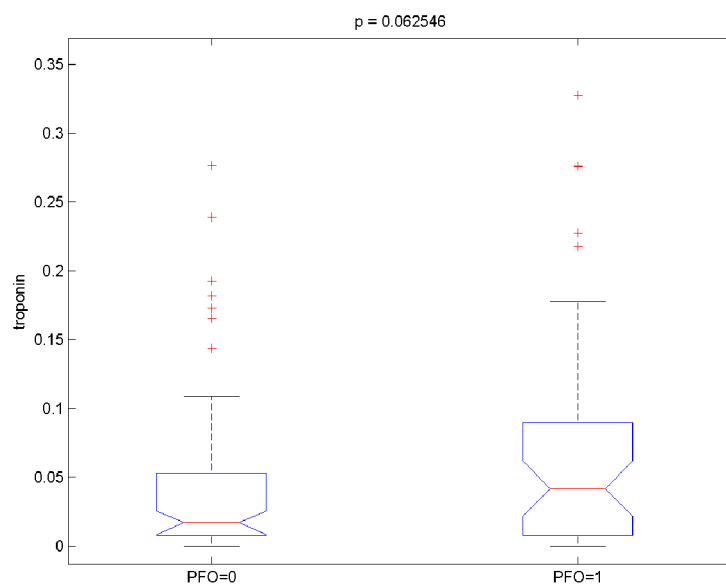
6.4 Laboratorní nálezy

V laboratorních výsledcích byl prokázán trend na hranici významnosti mezi výší troponinu ve vstupních odběrech a přítomností PFO ($p = 0,062$, viz graf 2). U dalšího z pohledu kardiologa zásadního parametru, tedy NT-proBNP, byl tento trend prokázán také ($p = 0,62$, viz graf 3).

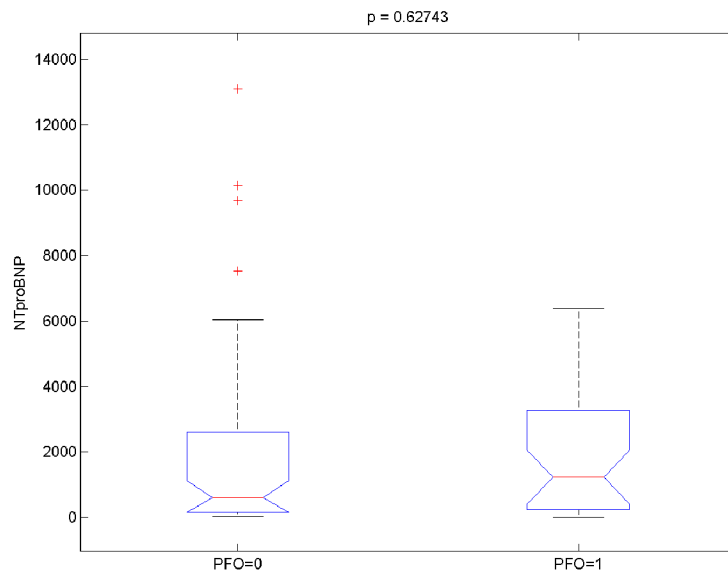
Tabulka 19. Souhrnné zhodnocení laboratorních výsledků

Parametr	Průměr	Median	Směr. odchylka	Minimum	Maximum
Troponin	0,0799 ng/L	0,031 ng/L	0,142	0,001 ng/L	1,09 ng/L
NT-proBNP	2333,80 ng/L	801,6 ng/L	3856,2	16,6 ng/L	24459 ng/L

Graf 2. Souvislost výše troponinu a přítomnost PFO

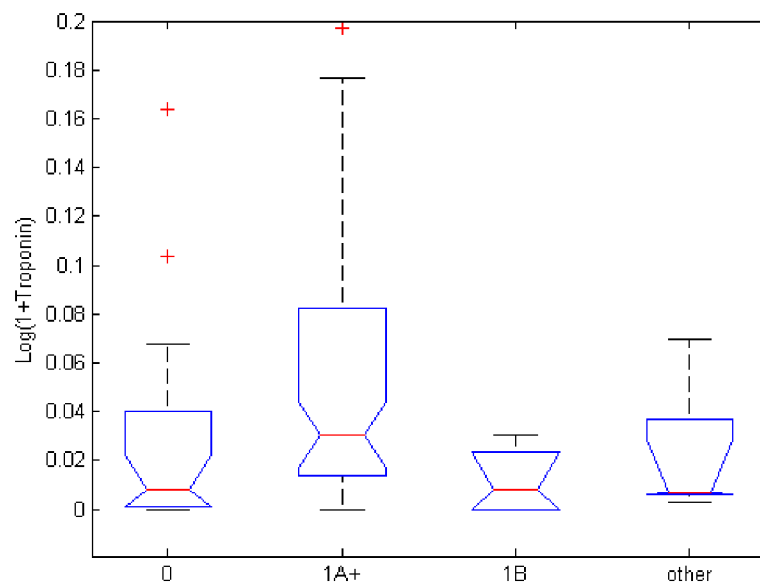


Graf 3. Souvislost NT-proBNP a přítomnost PFO



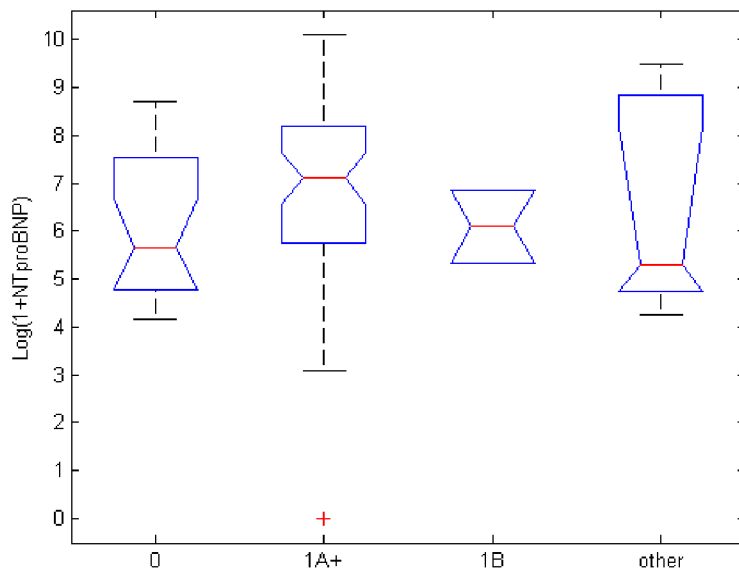
Další prokazatelnou souvislostí zjištěnou v našem souboru je statisticky významná korelace výše troponinu ($p = 0,02$, viz graf 4) s nálezem akutních a subakutních ischemických měn na MRI mozku. U NT-pro BNP ($p = 0,3$, viz graf 5) v této souvislosti opět prokázán trend.

Graf 4. Souvislost mezi výší troponinu a nálezy na MRI mozku



0 – žádný patologický nález, 1A+ - akutní a subakutní ischemické ložisko, 1B – chronické ischemické ložisko, other – jiná patologie.

Graf 5. Souvislost mezi výší NT-proBNP a nálezy na MRI mozku



0 – žádný patologický nález, 1A+ - akutní a subakutní ischemické ložisko, 1B – chronické ischemické ložisko, other – jiná patologie.

6.5 Echokardiografická vyšetření

Parametry sledované pro potřeby této práce shrnují tabulky 20 a 21. U celkem 3 pacientů došlo k záchytu trombu v oblasti kanálu PFO, u 10 pacientů bylo prokázáno McConnelovo znamení.

Tabulka 20. Přehledné zhodnocení sledovaných echokardiografických parametrů – septum

Parametr	Celkem pacientů	Muž/Žena
PFO	47 (36,4 %)	25/22
ASA	24 (18,6 %)	13/11
Pravo-levý zkrat	41 (31,8 %)	21/20
Paradoxní pohyb septa	29 (22,5 %)	13/16
Trombus v PFO	3 (2,3 %)	2/1
Průměrné množství proniklých mikrobublin	12,6	-

Tabulka 21. Přehledné zhodnocení sledovaných echokardiografických parametrů – pravá komora

Parametr	Průměrná hodnota	Muž/Žena	Median	Směr. odchylka
PK A4C (mm)	40,10	39,1/41,0	40	7,2
PK FAC (%)	34,32	33,2/35,5	34	11,0
TAPSE (mm)	22,7	22,4/23	22	5,2
SmTri (cm/s)	15,1	14,8/15,4	15	4,1
Poměr PK/LK	0,74	0,74/0,75	0,7	0,23
RAP (mmHg)	3,4	3,7/3,1	2,5	3,9
PASP (mmHg)	37,3	37,3/37,3	33	19,5
McConnelovo znamení	10 (7,7 %)	4/6	-	-

7 Diskuze

Při hodnocení výsledků námi sledované populace je třeba brát v potaz, že se jedná o skupinu pacientů s potvrzenou plicní embolií, a hodnotit ji tedy jako vysoce rizikovou. Tím si také vysvětlujeme nezvykle vysokou přítomnost PFO v našem souboru (tedy 36,5 % oproti 15-25 % udávaných v observačních studiích)^{36,37}. Proto by eventuální tvrzení, že rizikové faktory PE jednoznačně přímo souvisí s přítomností PFO, mohlo být zavádějící. Na druhou stranu velmi zajímavé výsledky by mohlo přinést zavedení jícnové echokardiografie do zvyklého vyšetřovacího algoritmu pacientů s potvrzenou PE – potvrzení vyšší četnosti PFO u pacientů s PE ve velkém souboru by již mohlo vyvolat debatu o zařazení PFO mezi rizikové faktory této podskupiny TEN. Dovolíme si zopakovat, že přítomnost PFO je negativním prognostickým znakem u pacientů s prokázanou PE.²¹⁻²⁸

Ve smyslu „rizikovosti“ samotného PFO je důležité hodnotit, zda se jedná o funkční uzávěr či je přítomen klidový zkratový tok, dále posuzujeme morfologii mezisíňového septa – nejčastěji tedy jeho aneurysma (ASA) a přítomnost paradoxního pohybu septa. ASA v naší populaci nacházíme u 18,6 % (tedy u 13 mužů a 11 žen) – toto je v porovnání s nálezy velkých studií týkajících se katetrizační léčby v rámci sekundární prevence paradoxní embolie číslo naopak nízké (ve studiích zvykle 31-36 % výskyt, pouze ve studii PC Trial byl výskyt ASA podobný jako v našem souboru, tedy 19 %) – viz tabulka 8 na straně 35⁵⁴⁻⁵⁹. Paradoxní pohyb septa jsme prokázali u 22,5 % pacientů, což odpovídá nálezům z výše zmíněných studií⁵⁴⁻⁵⁹.

Záchyt trombu přímo v kanále PFO je nálezem obecně hodnoceným jako raritní a práce zaměřené pouze na tento konkrétní ukazatel v literatuře nenacházíme. Čistě z našeho pohledu a dle našich klinických zkušeností je tento nález u 2 mužů a 1 ženy v naší vyšetřované populaci vysoký, s jinými pracemi neporovnatelný, a jde spíše o určitou odměnu za pečlivost konkrétnímu vyšetřujícímu jedinci.

Statisticky významná korelace mezi výskytem akutních a subakutních ischemických lézí při MRI vyšetření mozku a přítomností PFO nás může přivádět k myšlence rutinního došetření pacientů s PE tímto způsobem. Zde si dovoluujeme upozornit na to, že ve zcela ideální situaci by všichni pacienti podstoupili MRI vyšetření mozku ihned po stanovení diagnózy PE a znovu po 48 hodinách. Takto by byly nejlépe detekovatelné akutní a subakutní ischemické léze (určitá část pacientů by se ze skupiny s nálezem již chronických asymptomatických

ischemických změn mohla přesunout do poolu pacientů s nálezem akutních či subakutních lézí). V našem souboru byla průměrná doba mezi potvrzením embolie a vyšetřením MRI mozku 6,1 dne, přesto jsme byli schopni prokázat u 7 pacientů akutní a subakutní klinicky nemá ischemická ložiska. Určitá časová prodleva mezi CTA plicnice s potvrzením embolie a doplněním MRI mozku padá na vrub toho, že někteří pacienti nejsou vstupně ve stavu, kdy by mohli podstoupit vyšetření, ne všichni pacienti byli také o možnosti došetření informováni v tomto okně, a ne všichni dotázaní pacienti s došetřením souhlasili ihned. U celkem 50 pacientů v naší skupině byla nalezena chronická vícečetná ischemická ložiska (z toho 22 mělo prokázáno PFO a 28 ne).

Pokud by se námi zjištěné souvislosti potvrdily ve větším souboru, jednalo by se jistě o skupinu pacientů, která by mohla profitovat z katetrizačního uzávěru PFO v rámci primární prevence vzniku budoucí/následné „klinicky symptomatické“ kardioembolizační CMP. Toto není zcela nové téma, naopak některými autory je diskutováno již delší dobu⁶⁶, jak je uvedeno i v teoretickém úvodu. Je to dáno tím, že v rámci prevence sekundární jde o proceduru velmi bezpečnou s vynikajícími výsledky⁵⁴⁻⁶⁰. Výsledky katetrizačního uzávěru PFO v reálné praxi i v těchto studiích také vedou k tomu, že si pokládáme otázku, zda je opravdu nezbytně nutné u těchto pacientů „čekat“ na epizody mozkové ischemie, které se projeví klinickou symptomatologií. Vztáhneme-li však tyto závěry na zcela neselektovanou populaci, tak z pohledu intervenčního kardiologa by naopak vyvstala celá řada dalších dílčích otázek – zejména ta, zda by se katetrizační intervence v rámci primární prevence paradoxní embolie týkala pouze pacientů s PFO se spontánním zkratovým tokem nebo všech pacientů s prokázaným PFO? V naší populaci jsme pravo-levý zkrat prokázali (souhrnem spontánní i provokovaný) u 31,8 % pacientů. Ve studiích, které se zaměřovaly na sekundární prevenci PxE, byl zkrat spíše diskutován z pohledu průniku mikrobublin (viz tabulka 8 na straně 35). V naší populaci jsme zaznamenali průnik průměrně 12,6 (minimálně 5, maximálně 25) bublin během prvních 3 cyklů po podání kontrastní látky. Dle definic studovaných populací by se jednalo nejčastěji o středně velké zkraty⁵⁴⁻⁶⁰. Zde je však třeba si uvědomit, že hodnocení tohoto parametru je silně limitováno kvalitou echokardiografického přístroje, dobrého nastavení, spoluprací pacienta včetně provedení Valsalvova manévru. Zásadní by bylo, zda by se daly i v této skupině pacientů očekávat stejně dobré technické výsledky intervenčního uzávěru PFO jako v rámci sekundární prevence paradoxní embolie – z logiky věci se však dá

předpokládat, že ano. Výskyt všech komplikací při použití moderních materiálů ve zkušených centrech se blíží nule⁵⁴⁻⁵⁹, viz kapitola 3.6 této práce. Nelišil by se výskyt potenciálních následných rizik, například již diskutované fibrilace síní? Obecně je z našeho pohledu hlavním limitujícím faktorem v těchto diskuzích celkově relativně malý počet pacientů, kteří jsou k intervenčnímu řešení zvažováni a ještě méně ho nakonec podstoupí. Možnosti statistické výtěžnosti této malé kohorty zcela jistě nelze porovnávat s možnostmi sledování efektu léčby pacientů s hypertenzí, dyslipidemií, fibrilací síní či jinými rizikovými faktory kardiovaskulární problematiky.

Troponin a NT-proBNP jsou v akutních stavech často pozitivní (nejen v kardiologické problematice), zvykle hodnotíme absolutní hodnoty i dynamiku. I v rámci CMP je již dlouhou dobu známá prokazatelnost positivity troponinu – často až do překvapivě vysokých hodnot^{70,71}. V našem souboru nacházíme souvislost mezi výší troponinu a přítomností PFO (na hranici významnosti), zejména ale statisticky významnou souvislost mezi výší troponinu a nálezy akutních a subakutních ischemických změn MRI mozku. Zde se jedná o nálezy klinicky němé, v běžné klinické praxi se absolutní hodnota a případně dynamika hodnot diskutuje v populaci s prokázanou symptomatickou CMP, kdy je velmi náročná diferenciální diagnostika positivity těchto markerů. U NT-proBNP byl v obou případech prokázán trend bez statistické významnosti. Problematika positivity troponinu jakožto „nespecifického“ ukazatele nejen primárně myokardiálního poškození různé etiologie je často bodem mezioborových diskuzí v ne zcela klinicky jasných situacích. Naše výsledky prokazující souvislost mezi výší troponinu a nálezem ischemických změn na MRI mozku u pacientů s plicní embolií (a nikoli s rozsahem poškození srdce jako takového) by mohly být také předmětem dalších pozorování ve smyslu této korelace v populaci bez plicní embolie jakožto základní diagnózy.

Na tomto místě je třeba zmínit, že v poslední době se pozornost zaměřuje na „nové“ potenciálně velmi přínosné ukazatele prognózy u pacientů s určitou diagnózou či při použití určitých léčebných i intervenčních metod (například growth differentiation factor 15, tj. GDF-15, při ischemii myokardu či při katetrizační implantaci aortální chlopně)⁷⁷, z tohoto pohledu by vyšetření námi sledované populace stran těchto parametrů mohlo přinést podobně přínosné výsledky.

Z hlediska základní diagnózy, tedy plicní embolie, je zajímavým ukazatelem přítomnost CTEPH. V naší skupině při kontrolním ECHO vyšetření po 12 měsících od diagnózy EP byla

prokázána u 8 pacientů (což je 6,95 %), kteří kontrolní vyšetření podstoupili – tento výskyt je vyšší proti současnému pohledu na odhadovanou četnost vzniku této jednotky u 2-4 % pacientů s PE⁷² (dříve se předpokládalo rozvoj této jednotky pouze u 0,1-0,5 % přeživších). Tento vyšší výskyt však přisuzujeme hodnocení relativně malé kohorty pacientů. Je potřeba také zmínit, že dle současných známých dat je akutní PE zaznamenána pouze u 37 % pacientů, u nichž je prokázána CTEPH⁷².

Z hlediska populačních charakteristik naší skupiny pacientů nelze nezmínit i hodnoty body mass indexu (BMI), což je aktuálně velmi rozšířený jednoduchý indikátor podváhy, normální či vyšší hmotnosti až těžké obezity. Jeho slabinou je nezohlednění pohlaví a věku. Vzhledem k tomu, že vyšší hmotnost, obezita, sedavé zaměstnání a s tím spojený neaktivní způsob života, jsou další rizikové faktory tromboembolické nemoci, chronického koronárního syndromu a kardiovaskulárních onemocnění obecně, nepřekvapují nás vyšší hodnoty BMI v našem souboru. Průměrná hodnota 29,9 je na dolní hranici skupiny pacientů s již vysokými zdravotními riziky. Více než 41 % námi vyšetřených pacientů spadá do skupiny obezity či obezity morbidní (tedy BMI > 30).

Překvapivě nízké je zastoupení kuřáků v námi sledované skupině (10,85 %). Kouření (aktivní i pasivní) je považováno za rizikový faktor PE, chronického koronárního syndromu i CMP, resp. TIA. Námi pozorovaný výskyt této závislosti neodpovídá daleko vyššímu předpokládanému výskytu v české populaci – dle posledních dostupných dat z ÚZIS kouří v ČR 30–34 % dospělé populace (38–45 % mužů a 18–23 % žen). Za zmínku jistě stojí to, že dle těchto dat námi zjištěná míra zastoupení kuřáku odpovídá české populaci ve věku 16 let!⁷⁴

Výskyt fibrilace síní byl v naší populaci 10,08 %. Obecně výskyt této arytmie pozitivně koreluje s rostoucím věkem – ve věku 70 let se vyskytuje u cca 10 % populace, v 80 letech ve 20 %, v 90 až ke 40 % dle zdroje⁷⁵. Tuto klinickou jednotku je potřeba v naší práci zmínit z důvodu, že je často diskutována právě v souvislosti s kryptogenní CMP, paradoxní embolií a obecně s kardioembolizací. Její přítomnost (zejména ve formě asymptomatické, často paroxysmální) může být třecím místem v mezioborových debatách při optimalizaci a výběru sekundárně preventivních opatření paradoxní embolie u pacientů po CMP či TIA s prokázaným PFO. Vyšší výskyt fibrilace síní po implantaci starších typů okludérů⁵⁴ byl jedním z důvodů kontroverzního přístupu vůči katetrizačnímu uzávěru PFO v sekundární prevenci PxE, nicméně dlouhodobé výsledky moderních studií a jejich metaanalýz již prakticky úvahy o této jednotce

jako „komplikaci“ neumožňují^{55-60,76}, viz kapitola 3.6 této práce.

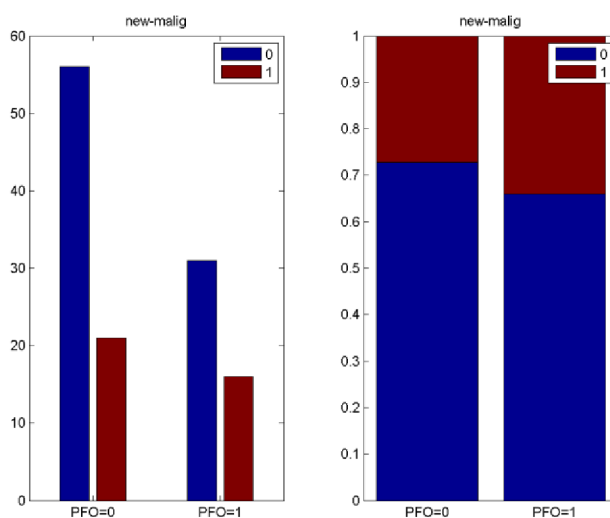
Jak již bylo zmíněno, echokardiografické vyšetření je využitelné v rámci diagnostiky plicní embolie, stejně jako ke stanovení prognózy pacientů (viz kapitola 2.4 a 2.5). Z výsledků vyšetření naší skupiny pacientů stojí za zmínku to, že ve většině echokardiografických měření jsme zaznamenali zachovanou systolickou funkci pravé komory (TAPSE, SmTri i FK FAC). U 10 pacientů bylo zachyceno McConnelovo znamení (7,8 %). Průměrnou hodnotu odhadového systolického tlaku v plicnici (37,3 mmHg) bychom z klinických zkušeností a ze znalosti popisných dat očekávali vyšší^{13,14,15}. Pacienti s prokázanou dysfunkcí PK při vstupním vyšetření mají zhruba dvojnásobně vyšší dlouhodobou mortalitu na PE proti pacientům se zachovalou funkcí. V literatuře nacházíme práce hodnotící souvislost mezi TDI parametry PK a hodnotami BNP u pacientů s plicní embolií⁷⁸ – u pacientů s hodnotou nad 50 pl/ml byla prokázána signifikantně častější dysfunkce PK. V našem souboru jsme se zaměřili na možnou souvislost mezi hodnotami NT-proBNP a TDI parametry PK, statisticky významnou korelaci jsme však u těchto parametrů neprokázali. Absolutní hodnoty velikosti PK či poměru velikosti PK a LK jsou parametry zvyklé používané při stanovení diagnózy PE, v literatuře nacházíme i práce, které se zaměřují na stanovení prognózy při použití těchto parametrů^{79,80}. V těchto pracích se za dilataci PK považuje hodnota PK/LK > 0,5 (eventuálně poměr plochy PK a PL při A4C projekci > 0,6), pacienti s nálezem dilatace PK měli v těchto souborech také až dvojnásobně vyšší dlouhodobou mortalitu, přičemž tato korelace ještě prokazatelnější v případě absence jiného kardiorespiračního onemocnění (jednalo se o alespoň 3leté sledování). V našem souboru jsme během 12měsíčního sledování tuto souvislost neprokázali.

V rámci změn doporučených postupů ESC týkajících se plicní embolie nedochází k zásadním změnám v přednemocniční a časně nemocniční fázi, z hlediska dlouhodobé léčby však došlo v posledních letech ke značnému posunu na základě výsledků studií s novými perorálními preparáty, které postupně prakticky nahradily v této indikaci dříve nejpoužívanější blokátor syntézy vitamin K dependentních koagulačních faktorů (Warfarin)^{14,17,31-34,68}. Hlavním benefitem léčby novými preparáty z hlediska pacientů samotných je však v absenci pravidelných a často velmi četných kontrol koagulačních parametrů (zvykle INR), zároveň odpadá nutnost dietních opatření. Dávkování těchto preparátů můžeme upravit dle stavu pacienta, jeho renálních funkcí, věku. V naší populaci vidíme změnu v dlouhodobé léčbě PE, kdy ještě v roce 2016 byl podíl NOAC 60 %, zatímco v roce 2019 již > 95 %. Je třeba si uvědomit,

že z obecného hlediska tyto preparáty umožňují dokonce u nízké rizikových a stabilních pacientů po potvrzení PE zvyklým diagnostickým postupem pouze ambulantní léčbu plicní embolie. Do naší zkoumané populace byli zařazeni pouze pacienti, kteří byli v rámci diagnostického procesu a následné léčby PE hospitalizováni.

U 24 pacientů (18,6 %) byla již při vstupním vyšetření při odběru zjištěna malignita v anamnéze, při roční kontrole byla zjištěna malignita u dalších 14 (celkem tedy výskyt malignity byl 29,45 %). Toto je i z pohledu rizikových faktorů TEN vysoké číslo, statistickým šetřením byl dokonce prokázán trend mezi přítomností PFO a vznikem malignity – nejedná se však o statisticky významnou korelaci, kterou by opět bylo potřeba potvrdit na daleko větším souboru pacientů.

Graf 6. Souvislost mezi vznikem malignity a výskytem PFO



Celkem 5 pacientů z naší skupiny do roční kontroly zemřelo. Příčina smrti byla stanovena u 3 pacientů (u 2 generalizace malignity, u 1 infarkt myokardu s následným rozvojem fatálního srdečního selhání), u 2 pacientů byla příčina stanovena jako srdeční selhání bez dalšího došetření. Nebyla prokázána žádná statisticky významná korelace mezi úmrtím, nálezem na MRI mozku, přítomností PFO či jiná.

8 Závěry

Souvislost mezi přítomností PFO a CMP je již dlouhou dobu známa, byť i přesto býval podíl paradoxní embolizace jako kauzální příčiny iCMP některými autory zpochybňován⁷³. V našem souboru jsme prokázali statisticky významnou korelaci asymptomatických akutních a subakutních ischemických lézí při MRI mozku u pacientů s plicní embolií a prokázaným PFO. Stejně tak jsme prokázali statisticky významnou korelaci mezi výší troponinu a typem nálezu na MRI mozku. Prokázali jsme také trend mezi výší troponinu a přítomností PFO, a mezi výší troponinu, NT-proBNP a nálezy na MRI. Všechny tyto sledované parametry mohou mít značný potenciál v rámci stanovení prognózy či předpokladu pozdějšího vzniku klinicky manifestních iCMP a pro precizaci primárně preventivních opatření paradoxní embolizace.

8.1 Využitelnost pro praxi

V předchozím textu opakovaně diskutujeme souvislost mezi plicní embolií, přítomností PFO a nálezem ischemických změn při vyšetření mozku MRI. Již řadu let je v klinické praxi běžný a prokazatelně bezpečný intervenční uzávěr PFO jako možnost sekundárně preventivních opatření paradoxní embolizace. Výsledky naší práce společně s výsledky recentních studií týkajících se PxE⁵⁴⁻⁵⁹ a jejich metaanalýzy^{60,76} podporují myšlenky některých autorů na eventuální rozšíření této bezpečné metody mezi varianty opatření primárně preventivních⁶⁶. Z tohoto pohledu je zejména k diskusi to, zda by nebylo vhodné pohlížet na pacienta s jasně prokázaným PFO a nálezem doposud klinicky němé ischemie při MRI vyšetření mozku již jako na pacienta spadajícího do péče sekundárně preventivní.

Velikost našeho souboru (nabírání pacientů bylo negativně ovlivněno zejména přechodnou vynucenou změnou struktury našeho pracoviště na COVID oddělení) neumožňuje vyvozovat výše zmíněné zásadní závěry; pokud by se však tyto souvislosti prokázaly ve větším souboru, pak určitá dobře selektovaná a došetřená skupina pacientů s plicní embolií a PFO může být předmětem diskuze týkající se primárně preventivních opatření v řešení problematiky paradoxní embolizace.

Výsledky prokazující souvislost mezi výší troponinu a rozsahem nálezu ischemických změn na MRI mozku u pacientů s plicní embolií (a nikoli tedy s rozsahem poškození srdce jako

takového) by mohly být také předmětem dalších pozorování ve smyslu této korelace v populaci bez plicní embolie jakožto základní diagnosy. V této problematice by jistě bylo na místě i snažit se o prokázání přímé souvislosti mezi výší troponinu a dlouhodobou prognózou, v určitých diagnózách je již toto zmiňováno⁸¹.

9 Literatura, zdroje

1. Hankey GJ. Stroke. *Lancet*. 2017 Feb 11;389(10069):641-654.
2. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017 Feb;23(1, Cerebrovascular Disease):15-39
3. Văcăraș, V, Cordoș, AM, Rahovan, I, Frunze, S, Mureșanu, DF. Binswanger's disease: Case presentation and differential diagnosis. *Clin Case Rep*. 2020; 8: 3449– 3456.
4. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41
5. Tomek A. Základní algoritmus vyšetření etiologie ischemické cévní mozkové příhody, *Neurol. Praxi* 2019; (20)1 12-16.
6. Vondrackova D. Manitol, hypertonický NaCl a kortikoidy v léčbě nitrolební hypertenze. *Neurol. pro praxi* 2009; 10(1): 19–23
7. Bauer J. Léčba ischemické cévní mozkové příhody. *Interní Med*. 2010; 12(9): 442–444
8. Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 215–222
9. Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular Disease: Primary and Secondary Stroke Prevention. *Med Clin North Am*. 2019 Mar;103(2):295-308.
10. Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular Disease: Primary and Secondary Stroke Prevention. *Med Clin North Am*. 2019 Mar;103(2):295-308.
11. Unnithan AKA, M Das J, Mehta P. Hemorrhagic Stroke. 2022 Sep 30.
12. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):795-820.
13. Stavros V Konstantinides, Guy Meyer, Cecilia Becattini, Héctor Bueno, Geert-Jan Geersing, Veli-Pekka Harjola, Menno V Huisman, Marc Humbert, Catriona Sian Jennings, David Jiménez, Nils Kucher, Irene Marthe Lang, Mareike Lankeit, Roberto Lorusso, Lucia Mazzolai, Nicolas Meneveau, Fionnuala Ní Áinle, Paolo Prandoni, Piotr Pruszczyk, Marc Righini, Adam Torbicki, Eric Van Belle, José Luis Zamorano, ESC Scientific Document Group,

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 4, 21 January 2020, Pages 543–603

14. 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
15. Worsley DF, Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPED Study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med*. 1995 Dec;36(12):2380-7
16. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A, Spencer FA, Sharma S, D'Aragon F, Deshaies JF, Le Gal G, Lazo-Langner A, Wu C, Rudd-Scott L, Bates SM, Julian JA; PEGeD Study Investigators. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2125-2134
17. Vavera Z. Plicní embolie ve světle nových doporučení. *Interv Akut Kardiol* 2015; 14(2): 77–83
18. Bolt L, Lauber S, Limacher A, Samim D, Löwe A, Tritschler T, Baumgartner C, Aujesky D. Prognostic Value of Electrocardiography in Elderly Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Am J Med*. 2019 Dec;132(12):e835-e843
19. Sostman HD, Miniati M, Gottschalk A, Matta F, Stein PD, Pistoletti M. Sensitivity and specificity of perfusion scintigraphy combined with chest radiography for acute pulmonary embolism in PIOPED II. *J Nucl Med*. 2008 Nov;49(11):1741-8.
20. Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, Panju AA, Brill-Edwards P, Coates G, Pineo GF. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 1994 Feb 14;154(3):289-97
21. Perrier A, Bounameaux H. Accuracy or outcome in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006 Jun 1;354(22):2383-5.
22. Nakazawa T, Watanabe Y, Hori Y, Kiso K, Higashi M, Itoh T, Naito H. Lung perfused blood volume images with dual-energy computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation to scintigraphy with single-photon emission computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2011 Sep-Oct;35(5):590-5.

23. Hess S, Madsen PH. Radionuclide Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:49-65
24. Itti E, Nguyen S, Robin F, Desarnaud S, Rosso J, Harf A, Meignan M. Distribution of ventilation/perfusion ratios in pulmonary embolism: an adjunct to the interpretation of ventilation/perfusion lung scans. *J Nucl Med.* 2002 Dec;43(12):1596-602
25. Anderson DR, Barnes DC. Computerized tomographic pulmonary angiography versus ventilation perfusion lung scanning for the diagnosis of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2009 Sep;15(5):425-9.
26. Kjærgaard J. Assessment of right ventricular systolic function by tissue Doppler echocardiography. *Dan Med J.* 2012 Mar;59(3):B4409
27. Nazeyrollas P, Metz D, Jolly D, Maillier B, Jennesseaux C, Maes D, Chabert JP, Chapoutot L, Elaerts J. Use of transthoracic Doppler echocardiography combined with clinical and electrocardiographic data to predict acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 1996 May;17(5):779-86
28. Dabbouseh NM, Patel JJ, Bergl PA. Role of echocardiography in managing acute pulmonary embolism. *Heart.* 2019 Dec;105(23):1785-1792.
29. Islam M, Nesheim D, Acquah S, Kory P, Kourouni I, Ramesh N, Ehrlich M, Bajpayee G, Steiger D, Filopei J. Right Heart Thrombi: Patient Outcomes by Treatment Modality and Predictors of Mortality: A Pooled Analysis. *J Intensive Care Med.* 2019 Nov-Dec;34(11-12):930-937
30. Katchan BM. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Can J Surg.* 2000 Dec;43(6):411-6. PMID
31. Feuring M, Schulman S, Eriksson H, Kakkar AJ, Schellong S, Hantel S, Schueler E, Kreuzer J, Goldhaber SZ. Net clinical benefit of dabigatran vs. warfarin in venous thromboembolism: analyses from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *J Thromb Thrombolysis.* 2017 May;43(4):484-489.
32. Cohen AT, Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2012 Jun;107(6):1035-43.
33. Cohen AT, Pan S, Byon W, Ilyas BS, Taylor T, Lee TC. Efficacy, Safety, and Exposure of Apixaban in Patients with High Body Weight or Obesity and Venous Thromboembolism: Insights from AMPLIFY. *Adv Ther.* 2021 Jun;38(6):3003-3018
34. Said K. Hokusai-VTE: Edoxaban for the treatment of venous thromboembolism. *Glob*

Cardiol Sci Pract. 2013 Dec 30;2013(4):416-20

35. Teshome MK, Najib K, Nwagbara CC, Akinseye OA, Ibebuogu UN. Patent Foramen Ovale: A Comprehensive Review. *Curr Probl Cardiol.* 2020 Feb;45(2):100392
36. Homma S, Messe SR, Rundek T, Sun YP, Franke J, Davidson K, Sievert H, Sacco RL, Di Tullio MR. Patent foramen ovale, *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:15086.
37. Wessler BS, Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Di Tullio MR, Elkind MS, Homma S, Lutz JS, Mas JL, Mattle HP, Meier B, Nedeltchev K, Papetti F, Di Angelantonio E, Reisman M, Serena J, Kent DM. Transesophageal echocardiography in cryptogenic stroke and patent foramen ovale: analysis of putative high-risk features from the risk of paradoxical embolism database. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7(1):125-31.
38. Marshall AC, Lock JE. Structural and compliant anatomy of the patent foramen ovale in patients undergoing transcatheter closure. *Am Heart J* 2000;140:303-7.
39. Sievert H, Horvath K, Zadan E, Krumdorf U, Fach A, Merle H, Scherer D, Schröder R, Spies H, Nowak B, Lissmann-Jensen H. Patent foramen ovale closure in patients with transient ischemic attack/stroke. *J Interv Cardiol* 2001;14(2):261-6.
40. Nykl R, Precek J, Sluka M, Hudec S, Richter D, Heinc P, Taborsky M. Interventional prevention of paradoxical embolism as the gold standard: End of discussion? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2021 Sep;165(3):241-248.
41. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, Mas JL, Meier B, Scacciatella P, Hildick-Smith D, Gaita F, Toni D, Kyrle P, Thomson J, Derumeaux G, Onorato E, Sibbing D, Germonpré P, Berti S, Chessa M, Bedogni F, Dudek D, Hornung M, Zamorano J; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI); European Stroke Organisation (ESO); European Heart Rhythm Association (EHRA); European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI); Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC); ESC Working group on GUCH; ESC Working group on Thrombosis; European Haematological Society (EHA). European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *EuroIntervention.* 2019 Jan 20;14(13):1389-1402.
42. Henkin S, Negrotto S, Pollak PM, Cullen MW, Fearghas M, O'Coilain DF, Wright RS. Platypnea-Orthodeoxia Syndrome: Diagnostic Challenge and the Importance of Heightened Clinical Suspicion. *Texas Heart Institute Journal* 2015;42(5):498-501.
43. Cheng TO. Platypnea-orthodeoxia syndrome: etiology, differential diagnosis, and

- management. *Cathet Cardiovasc Interv.* 1999; 47: 64–66.
44. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021 Oct;20(10):795-820.
 45. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med.* 2007 Nov 29;357(22):2262-8.
 46. Ranoux D, Cohen A, Cabanes L, Amarenco P, Bousser MG, Mas JL. Patent foramen ovale: is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke.* 1993 Jan;24(1):31-4.
 47. Hanna JP, Sun JP, Furlan AJ, Stewart WJ, Sila CA, Tan M. Patent foramen ovale and brain infarct. Echocardiographic predictors, recurrence, and prevention. *Stroke.* 1994 Apr;25(4):782-6
 48. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172-9.
 49. Holmes DR, Cabalka A. Was your mother right – do we always need to close the door? *Circulation* 2002;106:1034.
 50. Kasper W, Geibel A, Tiede N, Just H. Patent foramen ovale in patients with haemodynamically significant pulmonary embolism. *Lancet.* 1992 Sep 5;340(8819):561-4.
 51. Oktay Tureli H, Ungan I, Tureli D, Demir B, Pirhan O, Bayrak HI, Caglar IM, Karakaya O, Inci E. Risk of cerebral embolism after interventional closure of symptomatic patent foramen ovale or atrial septal defect: a diffusion-weighted MRI and neuron-specific enolase-based study. *J Invasive Cardiol.* 2013 Oct;25(10):519-24.
 52. Le Moigne E, Timsit S, Ben Salem D, Didier R, Jobic Y, Paleiron N, Le Mao R, Joseph T, Hoffmann C, Dion A, Rousset J, Le Gal G, Lacut K, Leroyer C, Mottier D, Couturaud F. Patent Foramen Ovale and Ischemic Stroke in Patients With Pulmonary Embolism: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019 Jun 4;170(11):756-763.
 53. Mojadidi MK, Bogush N, Caceres JD, Msaouel P, Tobis JM. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiogram for the detection of patent foramen ovale: a meta-analysis. *Echocardiography.* 2014 Jul;31(6):752-8
 54. Dani S, Singh A, Trivedi N. Device closure for stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012 Jun 14;366(24):2323; author reply 2323-4
 55. King A. Congenital heart conditions. Closure of PFO--more questions than answers. *Nat Rev Cardiol.* 2013 Jun;10(6):298

56. Wood WC, Switchenko JM. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013 Jul 4;369(1):88
57. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sjöstrand C, Roine RO, Hildick-Smith D, Spence JD, Thomassen L. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke; *N Engl J Med* 2017; 377:1033-1042.
58. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, Arquizan C, Béjot Y, Vuillier F, Detante O, Guidoux C, Canaple S. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke; *N Engl J Med* 2017; 377:1011-1021
59. Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, Song JM, Kang DH, Kwon SU, Kang DW, Lee D, Kwon HS, Yun SC, Sun BJ, Park JH, Lee JH, Jeong HS, Song HJ, Kim J, Park SJ. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar, 71 (20) 2335–2342
60. De Rosa S, Sievert H, Sabatino J, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Percutaneous Closure Versus Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: A Systematic Review and Meta-analysis; *Ann Intern Med*. 2018 Mar 6;168(5):343-350
61. Dubrava J, Simkova I, Brozman M, Gdovinova Z, Kaldararova M, Krivosik M, Studencan M, Turcani P. Management of the Patent Foramen Ovale in cryptogenic ischemic stroke – Statement of the Slovak Society of Cardiology and Slovak Neurological Society. *Cardiology Lett*. 2019;28(2–3):72–86
62. Shatzel JJ, Daughety MM, Prasad V, DeLoughery TG. PFO closure for secondary stroke prevention: is the discussion closed?; *J Thromb Thrombolysis* 2018 Jul;46(1):74-76
63. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 364:806–817
64. Kent DM, Thaler DE. The Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) Study: developing risk models for application to ongoing randomized trials of percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke; *Trials*. 2011 Jul 27;12:185
65. Pristipino C, Sievert H, D’Ascenzo F. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *EuroIntervention* 2018 Aug 25. pii: EIJ-D-18-00622.
66. Mojadidi MK, Mahmoud A, Patel NK, Elgendy I. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale: Ready for Prime Time?; *J Am College of Cardiology* 72(10):1183-1185
67. Philipp Bücke, Jose E. Cohen, Thomas Horvath, Alexandru Cimpoca, Pervinder Bhogal,

Hansjörg Bänzner, Hans Henkes. What You Always Wanted to Know about Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke but Never Dared to Ask: A Comprehensive Review. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022, 23(10), 340.

68. Chlumský J. Plicní embolie v praxi. *Med. praxi* 2019; 16(5): 296–299
69. Alec Vahanian, Friedhelm Beyersdorf, Fabien Praz, Milan Milojevic, Stephan Baldus, Johann Bauersachs, Davide Capodanno, Lenard Conradi, Michele De Bonis, Ruggero De Paulis, Victoria Delgado, Nick Freemantle, Martine Gilard, Kristina H Haugaa, Anders Jeppsson, Peter Jüni, Luc Pierard, Bernard D Prendergast, J Rafael Sádaba, Christophe Tribouilloy, Wojtek Wojakowski, ESC/EACTS Scientific Document Group, ESC National Cardiac Societies, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 7, 14 February 2022, Pages 561–632
70. Král M, Šaňák D, Veverka T et al. Troponin T in acute ischemic stroke. *Am J Cardiol* 2013; 112(1): 117–121.
71. Král M, Šaňák D, Veverka T et al. Troponin T: correlation with location and volume of acute brain infarction. *Int J Cardiol* 2015; 181: 127–132.
72. V. Pengo, A.W. Lensing, M.H. Prins, et al., Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism, *New England Journal of Medicine* 350 (2004) 2257–2264
73. Šaňák D, Hutýra M, Král M, Špaček M, Bártková A. Soumrak kryptogenní ischemické CMP – kardioembolizace je nejčastější příčina. *Cesk Slov Neurol N* 2018;81/114(3):290-7
74. Mravčík V, Chomynová P, Grohmannová K, Janíková B, Černíková T, Rous Z, Cibulka J, Franková E, Nechanská Bm Fidesová H, Zpráva o tabákových, nikotinových a souvisejících výrobcích v České republice za rok 2021, Praha, Úřad vlády České republiky
75. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and

management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 5, 1 February 2021, Pages 373–498

76. Akobeng AK, Abdelgadir I, Boudjemline Y, Hijazi ZM. Patent foramen ovale (PFO) closure versus medical therapy for prevention of recurrent stroke in patients with prior cryptogenic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018 Jul;92(1):165-173
77. Sluka M, Hutyra M, Nykl R, Ostransky J, Furst T, Petrova P, Precek J, Hudec S, Taborsky M. Risk stratification using growth differentiation factor 15 in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2022 Apr 12
78. Ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1685–1689
79. . Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004; 125: 1539–1545
80. 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: 1777–1781
81. Bjessmo S, Svenarud P, Tran PK. Long-term survival after surgery for acute coronary syndromes in relation to perioperative troponin T release and angina class - a prospective study in 200 patients. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Apr;57(3):148-52

10 Souhrn

Cíl

Hlavním cílem práce bylo prokázat u pacientů s potvrzeným PFO korelaci a časovou souvislost mezi vznikem plicní embolie a vznikem ischemických (klinicky němých) nálezů na MRI mozku. Dílčími cíli bylo prokázat souvislost mezi laboratorními výsledky (troponin, NT-proBNP), přítomností PFO a nálezy na MRI. Dále jsme zhodnotili ECHO parametry dominantně mezisíňového septa a pravé komory, výskyt CTEPH a malignit (při roční kontrole).

Soubor, metodika

Celkem bylo vyšetřeno 129 konsekutivních pacientů s potvrzenou diagnosou PE pomocí CTA vstupně. U všech pacientů bylo dle protokolu provedeno TTE a TEE, laboratorní screening a MRI mozku (specifický protokol embolizace). Při roční kontrole byl hodnocen klinický stav, odebrána anamnéza (malignita) a provedeno kontrolní echokardiografické vyšetření (CTEPH).

Výsledky

PFO bylo prokázáno u 46,3 % mužů ($n = 25$) a u 29,3 % žen ($n = 22$). U celkem 7 pacientů byla prokázána asymptomatická akutní nebo subakutní ischemická léze při protokolu embolizace. Byla prokázána statisticky významná korelace (použití Fischerova exaktního faktoriálního indexu) mezi výskytem těchto lézí a přítomnosti PFO ($p = 0,01$). Prokázali jsme statisticky významnou souvislost mezi vyšší troponinu a nálezem akutních a subakutních ischemických lézí na MRI mozku ($p = 0,02$), u NT-proBNP byl v tomto prokázán trend ($p = 0,3$). Další trend byl prokázán mezi výskytem PFO a hodnotami troponinu ($p = 0,62$) a NT-proBNP ($p = 0,3$). Při roční kontrole byla u celkem 8 pacientů prokázána CTEPH a u 14 pacientů byla zjištěna přítomnost nové malignity.

Závěr

Všechny parametry a souvislosti prokázané na našem souboru mají značný potenciál v rámci stanovení prognózy či možnosti pozdějšího vzniku klinicky manifestních iCMP a pro upřesnění primárně preventivních opatření u pacientů s potvrzeným PFO.

Klíčová slova

Patentní foramen ovale, paradoxní embolie, plicní embolie, cévní mozková příhoda, magnetická rezonance, akutní a subakutní ischemické změny, troponin, NT-proBNP, primární a sekundární prevence, katetrizační uzávěr patentního foramen ovale, levo-pravý a pravo-levý zkratový tok.

11 Summary

Aim

The main aim of the study was to demonstrate the correlation and temporal relationship between the development of pulmonary embolism and ischemic (clinically silent) findings on brain MRI in patients with confirmed PFO. The sub-objectives were to demonstrate an association between laboratory results (troponin, NT-proBNP), the presence of PFO and MRI findings. We also evaluated echocardiographic parameters of the dominant interventricular septum and right ventricle, the presence of CTEPH and malignancies (at annual follow-up).

Study population, methodology

A total of 129 consecutive patients with a confirmed diagnosis of PE were examined by CT-angiography on enrolment. All patients underwent TTE and TEE, laboratory screening and brain MRI (specific embolization protocol) according to the protocol. At the annual follow-up, clinical status was evaluated, medical history (malignancy) was taken, and follow-up echocardiography (CTEPH) was performed.

Results

PFO was found in 46.3% of men ($n = 25$) and 29.3% of women ($n = 22$). A total of 7 patients were found to have asymptomatic acute or subacute ischemic lesions during the embolization protocol. There was a statistically significant correlation (using Fisher's exact factorial index) between the incidence of these lesions and the presence of PFO ($p = 0.01$). We demonstrated a statistically significant association between troponin levels and the presence of acute and subacute ischemic lesions ($p = 0.02$) and a trend in this regard for NT-proBNP ($p = 0.3$) was proved. A trend between PFO and troponin ($p = 0.062$) and NT-proBNP ($p = 0.62$) was proved. At annual follow-up, a total of 8 patients were found to have CTEPH and 14 patients were found to have a new malignancy.

Conclusion

All parameters and associations demonstrated in our cohort have considerable potential in determining the prognosis or possibility of later development of clinically manifest

ischaemic stroke and for specifying primary prevention measures in patients with confirmed PFO.

Key words

Patent foramen ovale, paradoxical embolism, pulmonary embolism, stroke, magnetic resonance imaging, acute and subacute ischaemic changes, troponin, NT-proBNP, primary and secondary prevention, transcatheter closure of the patent foramen ovale, left-to-right and right-to-left shunt.

12 Seznam tabulek, grafů, obrázků

Tabulky

Tabulka 1. Základní příčiny iCMP

Tabulka 2. SSS-TOAST klasifikace

Tabulka 3. Hodnocení strategií FAST

Tabulka 4. Rizikové faktory CMP

Tabulka 5. Nejčastější příčiny hCMP

Tabulka 6. Klasifikace SAK, grading systém dle Hunta a Hesse

Tabulka 7. Původní a zjednodušená verze PESI

Tabulka 8. Charakteristika studií hodnotících invazivní uzavěr PFO v sek. prevenci PxE

Tabulka 9. Indikační kritéria pro invazivní řešení PFO v rámci sekundární prevence PxE na našem pracovišti

Tabulka 10. Protokol embolizace – jednotlivé sekvence

Tabulka 11. Optimalizace ultrazvukového přístroje během vyšetření

Tabulka 12. Souhrn veškerých parametrů při echokardiografickém vyšetření pacientů

Tabulka 13. Popis elektrochemiluminescentních imunoanalytických metod

Tabulka 14. Charakteristika souboru

Tabulka 15. Hodnocení body mass indexu (BMI) a výskyt v našem souboru

Tabulka 16. Klasifikace pacientů podle závažnosti a rizika časného úmrtí (dle doporučených postupů ESC)

Tabulka 17. Nálezy na MRI

Tabulka 18. Souvislost mezi akutními a subakutními ischemickými nálezy na MRI a přítomností PFO

Tabulka 19. Souhrnné zhodnocení laboratorních výsledků

Tabulka 20. Přehledné zhodnocení sledovaných echokardiografických parametrů – septum

Tabulka 21. Přehledné zhodnocení sledovaných echokardiografických parametrů – pravá komora

Grafy

Graf 1. Načasování MRI vyšetření mozku od stanovení diagnózy plicní embolie

Graf 2. Souvislost výše troponinu a přítomnost PFO

Graf 3. Souvislost NT-proBNP a přítomnost PFO

Graf 4. Souvislost mezi výší troponinu a nálezy na MRI mozku

Graf 5. Souvislost mezi výší NT-proBNP a nálezy na MRI mozku

Graf 6. Souvislost mezi vznikem malignity a výskytem PFO

Obrázky

Obrázek 1. PFO, separace lamin mezisíňového septa.

Obrázek 2. Schématické znázornění výskytu defektů mezisíňového septa.

Obrázek 3. Průnik mikrobublin z pravé síně do levé cestou PFO.

13 Publikační a přednášková činnost autora

High Incidence of Acute and Subacute Ischaemic Foci on Brain MRI in Patients with a Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism and Confirmed Patent Foramen Ovale

Autoři: Nykl R, Hutyra M, Cechakova E, Precek J, Vindis D, Richter D, Taborsky M

Biomedical papers 2023 (5-Year IF 1,812)

Complete revascularization of multivessel coronary artery disease in patients with ST elevation ACS – from whom and when? A comprehensive review

Autoři: Spacek M, Vacha J, Precek J, Hutyra M, Nykl R, Sluka M, Taborsky M

Biomedical papers 2022 (5-Year IF 1,812)

Risk stratification using GDF 15 in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation

Autoři: Sluka M, Nykl R, Hutyra M, Ostransky J, Furst T, Petrova P, Precek J, Hudec S, Taborsky M

Biomedical papers 2022 (5-Year IF 1,812)

Interventional prevention of paradoxical embolism as the gold standard: End of discussion?

Autoři: Nykl R, Precek J, Sluka M, Richter D, Heinc P, Taborsky M

Biomedical papers 2021 (5-Year IF 1,812)

Pseudoaneurysm as a rare very late complication of transradial cardiac catheterization

Autoři: Nykl R, Precek J, Spacek M, Sluka M, Hudec S, Heinc P, Taborsky M

Biomedical papers 2020 (5-Year IF 1,812)

Acute myocardial infarction, intraventricular thrombus and risk of systemic embolism

*Autoři: Hudec S, Hutyra M, Latal J, **Nykl R**, Spacek M, Sluka M, Sanak D, Tudos Z, Navratil K, Pavlu L, Taborsky M*

Biomedical papers 2020 (5-Year IF 1,812)

Renální denervace v léčbě rezistentní hypertenze – nový úsvit?

*Autoři: Richter D, Táborský M, Fedorco M, Vindiš D, Václavík J, Kociánová E, Lazárová M, Ostřanský J, Sluka M, Špaček M, Stříbrný R, **Nykl R***

Intervenční a akutní kardiologie 2019

Commented shortened version of the 2018 ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope | Evropská doporučení pro diagnostiku a management synkop z roku 2018 – Komentovaná zkrácená verze

*Autoři: Heinc P, Vykoupil K, **Nykl R**, Hudec Š, Ajglová R, Rec L*

Kardiologická revue Interní medicíny 2018

Plicní embolie

*Autoři: Špaček M, **Nykl R**, Přeček J, Táborský M*

Postgraduální medicína 2018

A unique reason for coronary spasm causing temporary ST elevation myocardial infarction (inferior STEMI) – systemic inflammatory response syndrome after use of pembrolizumab.

*Autoři: **Nykl R**, Fischer O, Vykoupil K, Taborsky M*

Archives of Medical Sciences Atherosclerotic Diseases. 2017

Funkční vyšetření trombocytů po akutním infarktu myokardu: korelace mezi použitelnými metodami je nedostatečná

Autoři: Nykl R, Plášek J, Füst T, Füstová J, Gumulec J, Lichá K, Homza M

Cor et Vasa 2016

Kongresové prezentace – Česká kardiologická společnost:

Vysoký výskyt akutních a subakutních ischemických ložisek při vyšetření mozku magnetickou rezonancí u pacientů s diagnosou akutní plicní embolie a potvrzeným patentním foramen ovale

*Autoři: **Nykl R**, Hutyra M, Přeček J, Vindiš D, Richter D, Táborský M*

XXX. výroční sjezd ČKS 2023

Kombinovaný přístup k uzávěru velkých arteriálních vstupů u pacientů léčených katetrizační implantací aortální chlopně (TAVI)

*Autoři: Sluka M, **Nykl R**, Ostřanský J, Táborský M*

XXX. výroční sjezd ČKS 2022

Srovnání angiografického předpokladu a následného hemodynamického měření významnosti reziduálních stenóz na neinfarktových tepnách u pacientů po STEMI – zkušenost pracoviště

*Autoři: Vácha J, Špaček M, **Nykl R**, Hutyra M, Sluka M, Táborský M*

XXX. výroční sjezd ČKS 2022

Srovnání FFR a RFR měření významnosti reziduálních stenóz na neinfarktových tepnách u pacientů po STEMI – zkušenost pracoviště

*Autoři: Špaček M, Vácha J, **Nykl R**, Hutyra M, Sluka M, Táborský M*

XXX. výroční sjezd ČKS 2022

Úplná trombóza ouška levé síně u mladého pacienta

*Autoři: Vácha J, Špaček M, **Nykl R**, Sluka M, Táborský M*

XXIX. výroční sjezd ČKS 2019

Spontánní regrese kardiogenního šoku – neobvyklá kazuistika z katetrizačního sálu

*Autoři: Špaček M, **Nykl R**, Vácha J, Sluka M, Táborský M*

XXIX. výroční sjezd ČKS 2019

Kompletní AV disociace jako nezvyklý EKG projev kompletního trombotického uzávěru proximální části ramus interventricularis anterior.

*Autoři: **Nykl R**, Richter D, Sluka M, Ostřanský J, Náplava R., Špaček M, Táborský M*

XXIX. výroční sjezd ČKS 2019

Komplexní intervenční řešení pacientky s refrakterním srdečním selháním

*Autoři: **Nykl R**, Špaček M, Sluka M, Přeček J, Hutýra M, Táborský M*

XXVII. výroční sjezd ČKS 2017

Systémová zánětová odpověď organismu (SIRS) po podání pembrolizumabu – unikátní příčina spasmu koronární tepny způsobující přechodné bolesti na hrudi a elevace ST na EKG

*Autoři: **Nykl R**, Špaček M, Vykoupil K, Ostřanský J, Richter D, Náplava R, Sluka M, Hutýra M, Táborský M*

XXVI. výroční sjezd ČKS 2016

Terapie trifurkačních lézí

*Autoři: Pleva L, Jonszta T, Kukla P, Berger P, Mrózek J, Porzer M, **Nykl R**, Obžut B*

XXIII. výroční sjezd ČKS 2013

Katetrizační uzávěr Botallovy dučeje u pacientky s koincidencí bikuspidální aortální chlopně a dilatace ascendentní aorty (před elektivním kardiologickým výkonem).

Autoři: Nykl R, Homza M, Blaško P

XXI. výroční sjezd ČKS 2011

Kongresové prezentace – jiné – přednášková činnost:

Aktuality a novinky ze sjezdu ESC 2021

OS ČLK, Karviná, 2021

Jak daleko postoupily možnosti nekoronárních intervencí?

Luklův XII. den FNOL 2020

garant akce prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA

A další novinky z ESC – míříme pořád ještě vzhůru?

OS ČLK, Bruntál, 2020

Chronické koronární syndromy

Novinky v kardiologii 2019, pořadatel FN Olomouc a LF UPO

garant akce prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA

Guidelines letem světem

OS ČLK, Opava, 2019

Putování z RCx po vlastech českých

Sjezd ČAIK, Špindlerův Mlýn, 2019

Včasná intervence vysokého krevního tlaku dle nových guidelines

VI. kongres medicíny pro praxi, Ostrava, 2019

Doporučení Doporučené postupy ESC – revaskularizace myokardu

Novinky v kardiologii 2018, pořadatel FN Olomouc a LF UPO

garant akce prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA

Co napáchá svlečený stent?

Sjezd ČAIK, Špindlerův Mlýn, 2018

Doporučení ESC STEMI 2017

Novinky v kardiologii 2017, pořadatel FN Olomouc a LF UPO

garant akce prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA

Reálný dopad guidelines na klinickou praxi, Infarkt myokardu v 21.století

OS ČLK Nový Jičín, OS ČLK Karviná 2017

garant akce MUDr. Martin Porzer (FN Ostrava)

Zhodnocení KV rizik u pacienta v klinické praxi

OS ČLK Krnov, 2017

Přináší nová ESC guidelines posun v léčbě srdečního selhání?

OS ČLK, Ostrava, 2016