

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát dizertační práce



Vztah reperfuze plicních tepen po akutní plicní embolii k rozvoji chronické tromboembolické plicní hypertenze

MUDr. Jan Mrózek

Oddělení kardiovaskulární, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790, Ostrava

10.5.2019

Doktorský studijní program v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školitel: Doc. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D.

Konzultant: Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.

Školící pracoviště II. interní klinika VFN a 1.LF UK v Praze, U nemocnice 2, Praha 2

Obsah

1. Souhrn	Strana 4
2. Summary	Strana 6
3. Hypotézy a cíle práce	Strana 8
4. Vztah reperfuze plicních tepen po akutní plicní embolii k rozvoji chronické tromboembolické plicní hypertenze	Strana 9
4.1. Soubor a metodika	Strana 9
4.2. Výsledky	
4.2.1. Rizikové faktory	Strana 10
4.2.2. Vstupní laboratorní vyšetření	Strana 10
4.2.3. Vstupní echokardiografie	Strana 11
4.2.4. Mortalita a další nežádoucí klinické příhody	Strana 11
4.2.5. Funkční stav a léčba	Strana 11
4.2.6. Echokardiografické sledování	Strana 11
4.2.7. Scintigrafické sledování	Strana 12
4.2.8. Chronická tromboembolická plicní hypertenze	Strana 12
4.2.9. Analýza vztahů rizikových faktorů u pacientů s inkompletní reperfuzí	Strana 12
4.2.10. Predikční skóre poruchy reperfuze po plicní embolii	Strana 13
4.3 Diskuze	Strana 14
5. Závěrečné shrnutí	Strana 18
6. Seznam literatury	Strana 19
7. Seznam publikací in extenso	
7.1. Publikace, které jsou podkladem disertace	Strana 27
7.2. Publikace, které nejsou podkladem disertace	Strana 27

1. Souhrn

Vztah reperfuze plicních tepen po akutní plicní embolii k rozvoji chronické tromboembolické plicní hypertenze

Porucha rezoluce tromboembolů je klíčovým faktorem vedoucím od akutní plicní embolie (PE) k chronické tromboembolické plicní hypertenzi (CTEPH). V naší práci jsme hodnotili incidenci, rizikové faktory a klinický dopad poruchy reperfuze po plicní embolii.

Soubor a metodika: Celkem 85 pacientů po první epizodě PE bylo klinicky, scintigraficky a echokardiograficky sledováno 6, 12 a 24 měsíců po příhodě.

Výsledky: Perzistující defekty perfuze na perfuzním scintigramu plic byly přítomny po 6 měsících u 23,5 % pacientů, po 12 měsících u 24,9 % pacientů a po 24 měsících u 18,6 % pacientů. Pacienti s perzistujícími defekty při kontrole v 6. měsíci byli obéznější – BMI 30,8 vs 28,3, kg/m²; p 0,012 – a měli vyšší hladinu hemoglobinu při iniciální plicní embolii (143,0 vs 136,0 g/l; p 0,012). Pacienti s perzistujícími defekty ve 12. měsíci byli rovněž obéznější (BMI 31,1 vs 28,5 kg/m²; p 0,016) a měli vyšší hladinu hemoglobinu při iniciální plicní embolii (144,0 vs 136,0; p 0,007). Pacienti s perzistujícími defekty perfuze ve 24. měsíci po PE byli starší (67,7 vs 55,0; p 0,02), měli vyšší hemoglobin při iniciální PE (144,5 vs 136,0; p 0,031) a jejich iniciální plicní embolie byla častěji středně nebo vysoce riziková (85,7 vs 47,5 %, p 0,026), s čímž souvisel i větší rozměr pravé komory (36,5 vs 32,5 mm; p 0,044) a významnější trikuspidální regurgitace (2,0 vs 1,5; p 0,018) při vstupním echokardiografickém vyšetření. Pacienti s přetrvávajícími defekty perfuze ve 24. měsíci měli také průměrně vyšší hodnotu systolického tlaku v plicnici (30,0 vs 22,5 mmHg) při echokardiografickém vyšetření provedeném ve 24. měsíci, jinak se od skupiny pacientů bez defektů v klinických, funkčních či echokardiografických parametrech nelišili. U tří pacientů (3,5 %) byla přítomna ve 24. měsíci CTEPH.

Ze získaných dat jsme vytvořili predikční skóre, které na základě dvou parametrů – věku a hladiny hemoglobinu – rozdělilo soubor do tří skupin dle rizika přetrvávání perfuzních defektů. Ve skupině nejnižšího rizika (s hladinou hemoglobinu <140 g/l) bylo ve 24 měsíci dosaženo kompletní reperfuze v 94 % případů, ve skupině středního rizika (s hemoglobinem >140 g/l mladších 65 let) bylo dosaženo reperfuze v 75 % případů a ve skupině s nejvyšším rizikem (hemoglobin >140 g/l a věk >65 let) bylo dosaženo reperfuze jen v 66 % případů. Pacienti ve skupině s nejvyšším rizikem měli 9,4 x vyšší riziko přetrvávání perfuzních defektů, než pacienti s nejnižším rizikem.

Závěr: Po 24 měsících po akutní PE byla v našem souboru přítomna nekompletní reperfúze u 18,6 % nemocných. Rizikovými faktory nekompletní reperfúze byly vyšší věk, vyšší BMI, vyšší hladina hemoglobinu a středně a více riziková plicní embolie. Pacienti s inkompletní reperfúzí ve 24. měsíci měli vyšší systolický krevní tlak v plicnici. Dle hladiny hemoglobinu a věku při vstupním vyšetření je možno určit u jednotlivých pacientů vysoké, střední a nízké riziko přetrvávání defektů perfúze.

Klíčová slova: plicní embolie, reperfúze, chronická tromboembolická plicní hypertenze, hemoglobin

2. Summary

Relation between the reperfusion of pulmonary arteries after acute pulmonary embolism to the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Incomplete resolution of thromboemboli following acute pulmonary embolism (PE) is a key factor in development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). In our study, we evaluated the incidence, risk factors and clinical impact of incomplete reperfusion after acute PE.

Study population and methods: 85 patients after the first acute PE were assessed clinically and by pulmonary scintigraphy and echocardiography at month 6, 12 and 24 after an acute PE.

Results: Incomplete reperfusion was detected in 23.5 % of patients after 6 months, in 24.9 % of patients after 12 months and in 18.6 % of patients after 24 months. At month 6, patients with incomplete reperfusion were more obese when compared with patients with normal reperfusion BMI 30.8 vs 28.3 kg/m²; p=0.012) and their initial haemoglobin levels were higher (143.0 vs 136.0 g/l; p=0.012). Similar results were observed at month 12 – patients with residual perfusion defects were more obese (BMI 31.1 vs 28.5; p=0.016) with higher initial haemoglobin levels (144.0 vs 136.0; p=0.007). Patients with incomplete reperfusion at month 24 were significantly older (67.7 vs 55.0 years; p=0.02), their initial haemoglobin levels were higher (144.5 vs 136.0; p= 0.031) and their PE was more frequently of intermediate or high risk (85.7 vs 47.5%; p=0.026). It was associated with larger diameter of the right ventricle (36.5 vs 32.5 mm; p=0.044) and more significant tricuspid regurgitation (2.0 vs 1.5; p= 0.018) during the initial echocardiography examination. The estimated pulmonary arterial systolic pressure was elevated in patients with perfusion defects persisting at month 24 after the acute PE in comparison with remaining patients (30.0 vs 22.5 mmHg). CTEPH was diagnosed in 3 patients (3.5%) from our cohort.

From the acquired data, we created a clinical risk prediction score for persistence of perfusion defects based on two parameters – hemoglobin levels and age. This prediction score classifies our cohort into 3 groups according to the risk of persistence of perfusion defects. In the lowest risk group (hemoglobin <140 g/l), a complete reperfusion was achieved in 94% after 24 months; in the intermediate risk group (hemoglobin level >140 g/l and age <65 years), reperfusion was achieved in 75%; and in the high risk group (hemoglobin level >140 g/l and age >65 years), reperfusion was achieved only in 66% of cases. The risk of persisting

perfusion defects after 24 months was therefore 9.4 times higher in patients in the highest risk group than the in the lowest risk group.

Conclusions: During the 24 months of observation after an acute PE, incomplete reperfusion was detected in 18.6 % of patients. Higher risk of incomplete reperfusion was associated with higher age, higher BMI, higher initial hemoglobin levels and with intermediate or high risk acute PE. It is possible to predict the low, medium or high risk of persisting perfusion defects at each patient according the hemoglobin level and the age at initial examination.

Keywords: Pulmonary embolism, reperfusion, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, haemoglobin

3. Hypotézy a cíle práce

1. Velký rozsah plicní embolie a centrální lokalizace embolů jsou známým prediktorem nekompletní reperfúze (9,59,60,86,89). Velký rozsah plicní embolie vede k významnému zvýšení afterloadu pravé komory, k její dilataci a dysfunkci. Lze očekávat, že výraznější změny pravé komory v akutním stádiu PE mohou být spojeny s vyšší pravděpodobností nekompletní reperfúze. Hypotéza 1: Existuje vztah mezi dysfunkcí a dilatací pravé komory zjištěnou při vstupním echokardiografickém vyšetření u akutní PE a nekompletní reperfúzí, která vede k CTED nebo CTEPH.

2. Trombolytická léčba je reperfúzní léčbou akutní PE. Lze předpokládat, že trombolytická léčba akutní PE bude spojena s nižší pravděpodobností rozvoje nekompletní reperfúze. Dosud publikované práce na toto téma jsou ve svých závěrech rozporuplné (59,60). Hypotéza 2: Existuje vztah mezi způsobem léčby akutní PE (trombolýza vs antikoagulace) a poruchou reperfúze po akutní PE.

3. Vyšší koncentrace hemoglobinu a vyšší počet trombocytů se považuje za rizikový faktor tromboembolické nemoci (19). Polycytemia vera a esenciální trombocytémie jsou navíc známým rizikovým faktorem vzniku CTEPH (90,91). O významu zvýšené hladiny hemoglobinu a vyššího počtu trombocytů na perzistenci nekompletní reperfúze po plicní embolii nejsou dostatečné doklady (9,22,59,85-89). Lze očekávat, že v případě vyšší koncentrace hemoglobinu a vyššího počtu trombocytů bude vyšší výskyt reziduálních postembolických změn. Hypotéza 3: Existuje vztah mezi koncentrací hemoglobinu, počtem trombocytů a poruchou reperfúze po plicní embolii.

Cílem práce bylo posoudit rizikový profil nemocných s poruchou reperfúze, především s důrazem na dosud nepopsané rizikové faktory. Vedle ověření uvedených hypotéz bylo cílem práce rovněž nalezení rizikových faktorů, které s poruchou reperfúze po akutní PE nejen souvisejí, ale jsou rovněž schopny předpovědět míru rizika rozvoje nekompletní reperfúze a tak identifikovat pacienty s nutností pečlivého dlouhodobého sledování.

4. Vztah reperfúze plicních tepen po akutní plicní embolii k rozvoji chronické tromboembolické plicní hypertenze

Vztah mezi inkompletní reperfúzí po akutní plicní embolii a rozvojem CTED a CTEPH je nepochybný. Problémem zůstává určení pacientů, kteří jsou v riziku poruchy reperfúze. Identifikace těchto rizikových pacientů by umožnila jejich pečlivé sledování a v případě rozvoje CTED nebo CTEPH adekvátní léčbu. Cílem práce bylo posoudit rizikový profil nemocných s poruchou reperfúze, především s důrazem na dosud nepopsané rizikové faktory (vztah mezi dysfunkcí a dilatací pravé komory zjištěnou při vstupním echokardiografickém vyšetření u akutní plicní embolie a nekompletní reperfúzí, vztah mezi způsobem léčby akutní plicní embolie – trombolýza vs antikoagulační léčba – a nekompletní reperfúzí, vztah mezi koncentrací hemoglobinu a počtem trombocytů a rozvojem nekompletní reperfúze). Dalším cílem naší práce bylo zjistit, zda tyto námi identifikované rizikové faktory dokážou předpovědět míru rizika poruchy reperfúze u individuálního pacienta; respektive vytvořit z identifikovaných rizikových faktorů predikční skóre, které by pomohlo predikovat riziko poruchy reperfúze.

4.1. Soubor a metodika

Do studie byli zařazeni pacienti s první epizodou klinicky manifestní plicní embolie. Nábor do studie probíhal v období od prosince 2011 do června 2013. Diagnóza akutní plicní embolie byla stanovena pomocí CT AG a/nebo V-P scintigrafie. Výzkum probíhal podle GCP pravidel. Plicní embolie byla během hospitalizace léčena standardním způsobem podle doporučených postupů (34). Hemodynamicky nestabilní pacienti a část pacientů se středně rizikovou plicní embolií byli léčeni trombolýzou s následnou antikoagulační léčbou.

Vstupní vyšetření byla provedena během iniciální hospitalizace. K dalším vyšetřením pro potřeby studie byli pacienti po propuštění zváni v 6., 12. a 24. měsíci. Součástí každé kontroly byl odběr anamnézy, fyzikální vyšetření, EKG a echokardiografické vyšetření, odběr krve na D dimery a INR a perfúzní scintigrafické vyšetření plic v případě průkazu nekompletní reperfúze na scintigrafickém vyšetření při předchozí návštěvě.

Z anamnestických údajů jsme při iniciální hospitalizaci zjišťovali přítomnost onemocnění, resp. rizikových faktorů TEN/CTEPH, a tedy možných rizikových faktorů nekompletní reperfúze.

Při následných kontrolách v 6., 12., a 24. měsíci byly zjišťovány údaje o recidivě plicní embolie, rehospitalizaci, klinicky signifikantním krvácení v mezidobí, dále o funkčním stavu hodnoceném dle NYHA třídy a antikoagulační léčbě.

Z laboratorních parametrů byly při iniciační hospitalizaci sledovány tyto: hladina hemoglobinu, počet krevních destiček, maximální hodnota troponinu I, C reaktivního proteinu a hladina D-dimerů. Při kontrolních vyšetřeních v 6., 12. a 24. měsíci byla sledována hodnota INR a D-dimerů.

Vstupní echokardiografické vyšetření mohlo být provedeno kdykoli během iniciační hospitalizace. Další echokardiografická vyšetření byla prováděna v rámci kontrol v 6., 12. a 24. měsíci. Vyšetření bylo zaměřeno ke zhodnocení rozměrů pravostranných oddílů, funkce pravé komory a přítomnosti plicní hypertenze.

Vstupní ventilačně – perfuzní scintigrafické vyšetření plic mohlo být provedeno kdykoli v průběhu iniciační hospitalizace. Při kontrolách v 6., 12. a 24. měsíci jsme prováděli pouze perfuzní scintigrafické vyšetření. V případě, kdy na předchozím vyšetření byla dokumentována kompletní reperfúze a zároveň nebyla zaznamenána recidiva plicní embolie v mezidobí, nebylo již další scintigrafické vyšetření opakováno.

Ke statistické analýze byl použit software IBM SPSS Statistics 24. Pro tvorbu modelu predikčního skóre poruchy reperfúze po plicní embolii bylo modelováno přetrvávání defektů do reperfúze pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik. Perzistence defektů dle rizikových skupin byly modelovány pomocí Kaplan-Meierovy metody. Rozdíly v perzistencích defektů mezi skupinami byly porovnány pomocí log-rank testu. K výpočtům byl využit R-software (91) s balíky „survival“ (92), „boot“ (93).

4.2 Výsledky

4.2.1. Rizikové faktory

Celkem bylo zařazeno 85 pacientů, z nich 48 (56,5 %) žen, medián věku činil 60 let. Z rizikových faktorů tromboembolie (TEN) a chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH) byly přítomny tyto: pozitivní rodinná anamnéza TEN u 18 (21,2 %) pacientů, hluboká žilní trombóza v osobní anamnéze u 9 (10,6 %), thyreopatie u 6 (7,1 %) pacientů, malignita u 4 (4,7 %) pacientů, hormonální antikoncepci užívalo 9 žen (10,6 %) z celého souboru. Žádný pacient neprodělal splenektomii ani neměl zavedenou ventrikuloatriální spojku po léčbě hydrocefalu. Plicní embolie byla hodnocena jako nízké riziková u 35 (41,2 %), středně riziková u 42 (49,4 %) a vysoce riziková u 8 (9,4 %) nemocných.

4.2.2. Vstupní laboratorní vyšetření

Abnormální hodnoty CRP se vykytly u 70 z 82 (85,1 %), abnormální hodnoty troponinu u 48 ze 79 (60,8 %) pacientů, hemoglobinu u 4 z 85 (4,7 %) a D dimerů u 74 z 75 (98,7 %) pacientů.

4.2.3. Vstupní echokardiografie

Abnormální parametr, který se vyskytoval s nejvyšší četností, byla dilatace pravé síně nad 15 cm² – celkem u 24 z 34 pacientů (70,6 %). Dilatace pravé komory nad 33 mm byla přítomna u 45 z 83 (54 %) pacientů, porucha systolické funkce PK (TAPSE <20 mm) u 34 z 61 (55,7 %). Echokardiografické známky plicní hypertenze (definované jako odhadovaný PASP >40 mmHg) se vyskytovaly u 33 ze 67 pacientů (49,2 %).

4.2.4. Mortalita a další nežádoucí klinické příhody

Z původního počtu 85 pacientů absolvovalo kontrolu v 6. měsíci 79 pacientů, ve 12. měsíci 77 pacientů a ve 24. měsíci absolvovalo 75 pacientů. V průběhu sledování zemřelo 5 (5,9 %) pacientů (jeden během iniciační hospitalizace, jeden před 6. měsícem a 3 mezi 12. a 24. měsícem). V průběhu sledování došlo k recidivě tromboembolické nemoci u 7 (8,2 %) pacientů. Naopak ke krvácení došlo u 9 pacientů (10,7 %). Během celého sledování bylo rehospitalizováno 23 (27,1 %) pacientů.

4.2.5. Funkční stav a léčba

V průběhu sledování byli pacienti v dobrém funkčním stavu – průměr NYHA třídy byl ve sledovaném souboru v 6. měsíci 1,5, ve 12. a 24. měsíci 1,4.

Při vstupní hospitalizaci byla systémová trombolýza podána ve 14 případech (16,5 %), zbytek pacientů byl během hospitalizace léčen jen antikoagulační léčbou. V 6. měsíci bylo léčeno antikoagulancii 76 ze 79 pacientů (96,2 %), ve 12 měsíci bylo antikoagulováno 55 ze 77 pacientů (71,4 %) a ve 24. měsíci 27 ze 75 pacientů (36,0 %).

4.2.6. Echokardiografické sledování

Při echokardiografických vyšetřeních v 6. měsíci se oproti vstupnímu vyšetření zmenšily rozměry pravé komory v mediánu o 2,0 mm, pravé síně o 3,0 mm, zvýšilo se TAPSE o 6 mm, došlo ke snížení závažnosti trikuspidální regurgitace o 0,5 stupně. Rovněž došlo ke snížení systolického tlaku v plicnici o 7 mmHg. Při kontrolách ve 12. měsíci se již hodnoty rozměrů pravostranných oddílů signifikantně nezmenšovaly, došlo ke snížení systolického tlaku v plicnici o dalších 5 mmHg, ve 24. měsíci již nedošlo ke snížení rozměrů pravostranných oddílů ani ani poklesu hodnot tlaku v plicnici.

4.2.7. Scintigrafické sledování

Scintigrafické sledování bylo provedeno vstupně u 84 pacientů, v 6. měsíci u 63, ve 12. měsíci u 31 pacientů a ve 24. měsíci u 29 pacientů. V 6. měsíci přetrvávaly poruchy perfuze pouze u 20 (25,3 %) pacientů, ve 12. měsíci u 19 (24,7 %) a ve 24. měsíci u 14 (18,6 %) z celkového počtu pacientů v dané kontrole. Během 24měsíčního sledování bylo tedy dosaženo kompletní reperfuze u 81,4 % kontrolovaných pacientů.

4.2.8. Chronická tromboembolická plicní hypertenze

Celkem u 3 pacientů (3,5 %) perzistovaly ve 24 měsíci defekty perfuze na scintigrafii a zároveň byly při echokardiografickém vyšetření známky plicní hypertenze. Tito pacienti měli velmi pravděpodobně chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi.

4.2.9. Analýza vztahů rizikových faktorů u pacientů s inkompletní reperfuzí

Ke zodpovězení hypotéz jsme v jednotlivých měsících (vstupně, 6 měsíců, 12 měsíců a 24 měsíců) náš soubor rozdělili na skupinu pacientů s přítomnou kompletní reperfuzí a skupinu pacientů bez reperfuze. Obě dvě tyto skupiny jsme pak porovnávali v jednotlivých klinických, laboratorních a echokardiografických parametrech.

4.2.9.1. Vstupní vyšetření

Při vstupním vyšetření byly přítomny defekty perfuze u 66 z 85 pacientů. Pacienty bez přítomných perfuzních defektů na vstupu hodnotíme jako pacienty s časnou reperfuzí. Jednalo se o pacienty, u nichž byla diagnóza PE stanovena pomocí CTAG a scintigrafie byla doplněna později během hospitalizace. Tato skupina se signifikantně nelišila od skupiny bez přítomných perfuzních defektů perfuze v žádném sledovaném klinickém, laboratorním ani echokardiografickém parametru.

4.2.9.2. Vyšetření v 6. měsíci

Při vyšetření v 6. měsíci mělo defekty perfuze 20 pacientů ze 79 (25,3 %). Tato skupina se signifikantně lišila od skupiny bez přítomných perfuzních defektů (59 pacientů) ve dvou sledovaných parametrech. Jednak měli tyto pacienti při iniciační hospitalizaci vyšší BMI (30,8 vs 28,3 kg/m²) a rovněž byla u těchto pacientů přítomna vyšší hladina hemoglobinu (143,0 vs 136,0 g/l). V dalších klinických, laboratorních a echokardiografických parametrech či způsobu léčby a funkční zdatnosti se obě skupiny statisticky významně nelišily.

4.2.9.3. Vyšetření v 12. měsíci

Ve 12. měsíci byly přítomny defekty perfuze 19 ze 77 (24,7 %) pacientů. Z parametrů vstupního vyšetření byli pacienti s defekty obéznější (BMI byl 31,1 vs 28,5 kg/m²) a měli vyšší hodnotu hemoglobinu (144,0 g/l vs 136,0 g/l) oproti skupině bez defektů. Navíc byli pacienti s chybějící reperfuzí v průměru starší téměř o 8 let (62,0 vs 54,5 let). V dalších klinických, laboratorních či echokardiografických parametrech iniciálního vyšetření ani vyšetření ve 12. měsíci se obě skupiny nelišily.

4.2.9.4. Vyšetření ve 24. měsíci

Ve 24. měsíci mělo zachyceno defekty perfuze 14 ze 75 (18,6 %) pacientů. Při srovnání parametrů vstupního vyšetření u nemocných s perzistujícími defekty a nemocných s kompletní reperfuzí byl opět zjištěn rozdíl ve věku, kdy pacienti s perzistujícími defekty byli starší o 12,5 let (55,0 vs 67,5 let) a tak jako při přechozích kontrolách měli vyšší hladinu hemoglobinu (144,5 vs 136,0 g/l). Rovněž bylo zjištěno, že ve skupině s absencí perfuze byla signifikantně vyšší četnost pacientů se středně a vysoce rizikovou iniciální plicní embolií (75,7 % vs. 47,5 %). Rozdíl v BMI byl při této kontrole jen mírný a nedosáhl statistické významnosti. Z parametrů vstupního echokardiografického vyšetření měli tito pacienti významnější trikuspidální regurgitaci a větší rozměr pravé komory. V ostatních proměnných vstupního vyšetření se obě skupiny nelišily.

Ve skupině pacientů s perzistujícími defekty zjistili při echokardiografickém vyšetření ve 24 měsíci vyšší hodnoty systolického tlaku v plicnici, nikoliv však větší rozměry pravostranných oddílů nebo horší funkce pravé komory. Z dalších vyšetření ve 24. měsíci se skupina s přetrvávajícími defekty perfuze nelišila ve funkčním stavu hodnoceného NYHA třídou, v hladině D dimerů, ani ve způsobu léčby, resp. účinnosti antikoagulace u warfarinizovaných pacientů. Rovněž kumulativní výskyt nežádoucích kardiovaskulárních příhod jako recidiva plicní embolie nebo rehospitalizace byl v obou skupinách stejný, stejná byla i četnost krvácení.

4.2.10. Predikční skóre poruchy reperfuze po plicní embolii

Při vytváření rizikového skóre jsme sledovali čas do reperfuze defektů na perfuzní scintigrafii po vstupním vyšetření. V Coxově jednorozměrném modelu jsme následně analyzovali vztah mezi jednotlivými sledovanými parametry při vstupním vyšetření a perzistencí defektů. Zjistili jsme statisticky významnou souvislost perzistujících defektů s hladinou hemoglobinu a BMI. S hemoglobinem se v interakci projevil jako významný i věk. Ostatní proměnné se v kombinaci s hemoglobinem neprojevily jako významné nebo nebyly dostatečně zastoupené pro potřeby modelování. Pro praktické využití skóre v klinické praxi

byly obě proměnné (hemoglobin a věk) rozděleny do dvou kategorií. Binarizace těchto dvou proměnných byla provedena na základě výsledného dělicího kritéria z ROC analýzy zaokrouhleného k nejbližší nižší významné hodnotě. U hemoglobinu byl rozhodovací limit (cut-off) určen na 140 g/l (ROC: 141,5, AUC = 0,792, 95 % CI: 0,679–0,906), v případě věku byl rozhodovací limit pro pacienty s hemoglobinem větším než 140 g/l určen na 65 let (ROC: 67 let; AUC = 0,727, 95% CI: 0,545–0,918).

Rizikové skóre tak rozděluje pacienty do tří skupin podle rizika přetrvávání poruchy reperfuze: 1) pacienti s hemoglobinem ≤ 140 g/l mají nízké riziko poruchy reperfuze, a tedy nejkratší dobu perzistence perfuzních defektů; 2) pacienti s hemoglobinem > 140 g/l a věkem do 65 let mají střední riziko poruchy reperfuze; 3) pacienti s hemoglobinem > 140 g/l a věkem > 65 let mají vysoké riziko poruchy reperfuze a tedy nejdelší dobu perzistence perfuzních defektů. Skupina pacientů s nízkým rizikem poruchy reperfuze má ve 24 měsíci 4,7krát větší šanci na kompletní reperfuzi než skupina pacientů se středním rizikem a 9,4 krát vyšší pravděpodobnost reperfuze než skupina ve vysokém riziku.

4.3. Diskuze

Průběhem reperfuze po PE, rizikovými faktory a příčinami a důsledky poruchy reperfuze se zabývá několik desítek prací. Výskyt kompletní reperfuze 6-12 měsíců po plicní embolii se v těchto pracích pohybuje mezi 33-85 (9,59-60,86-89). Široký rozptyl výsledků je dán nejednotnou metodikou sledování – různým způsobem zařazení pacientů, dobou sledování, i různou diagnostickou metodou perfuze plic (CT AG vs. ventilačně perfuzní scintigrafie). Je prokázáno, že v diagnostice perfuzních defektů je scintigrafie citlivější, ale méně specifická, má proto tendenci nadhodnocovat počet pacientů s přetrvávající poruchou perfuze oproti CT AG (85,89). V našem souboru přetrvávaly ve 24. měsíci perfuzní defekty na scintigramu u 14 ze 75 (18,6 %) pacientů. Vysoký výskyt kompletní reperfuze v naší studii je sice v souladu s výsledky některých novějších prací, tyto práce však používaly k detekci poruch perfuze CT AG (88,89).

Jednou z možností vysvětlující vysoké procento reperfuze v naší práci i při použití senzitivnější scintigrafie může být relativně dlouhá doba sledování. Ve 24. měsíci byl počet pacientů s perfuzními defekty nižší oproti vyšetření ve 12. měsíci. Jiným vysvětlením vysoké četnosti reperfuze by mohla být relativně dlouhá doba antikoagulační léčby v našem souboru, kdy většina našich pacientů byla antikoagulována více než rok, a ještě po 2 letech bylo antikoagulováno 27 (36,0 %) pacientů. Další příčinou vysokého výskytu úplné reperfuze mohl být relativně malý rozsah plicních embolií v našem souboru, kdy průměrný počet perfuzních defektů při iničiálním vyšetření byl jen 3,1 defektu na pacienta. Posledním

možným vysvětlením by mohla být metodika naší práce. U pacientů s předchozí normální perfuzní scintigrafií plic a při absenci klinické recidivy plicní embolie nebylo opakované scintigrafické vyšetření prováděno. Je tedy možné, že jsme mohli podhodnotit výskyt perfuzních defektů během sledování, kdy u části pacientů mohla proběhnout subklinická recidiva PE a mohly tak přibýt nové perfuzní defekty. Záchyt nových perfuzních defektů během následných scintigrafických kontrol byl popisován např. v práci Ribeira u 25 % pacientů s i bez známek recidivy klinické plicní embolie (9). V jiných pracích však výskyt nových perfuzních defektů, resp. nových tromboembolů nebyl popisován a rovněž v našem souboru se u pacientů, kteří absolvovali opakované scintigramy, neobjevil žádný nový defekt perfuze, pokud nebyla klinická recidiva plicní embolie.

Z klinických rizikových faktorů inkompletní reperfuze jsou v jednotlivých studiích nejčastěji uváděny: anamnéza kardiovaskulárního onemocnění, delší doba od nástupu symptomů k diagnóze (59), vyšší věk (86,87), klinicky vyšší závažnost plicní embolie, anamnéza tromboembolické nemoci a idiopatická plicní embolie (59, 85, 86, 88, 89). Můžeme však konstatovat, že v různých studiích nepanuje zcela shoda, který z jednotlivých klinických parametrů je či není rizikovým faktorem poruchy reperfuze. I v naší práci jsme potvrdili vliv vyššího věku a klinicky významnější PE na reperfuzi. Naopak anamnéza hluboké žilní trombózy a idiopatická plicní embolie nebyla v našem souboru spojena s vyšším rizikem poruchy reperfuze. Anamnéza kardiovaskulárního onemocnění ani doba od začátku příznaku plicní embolie k diagnóze nebyla v naší práci sledována. Příčina souvislosti poruchy reperfuze a vyššího věku nebyla dosud vysvětlena. Možným důvodem poruchy reperfuze ve vyšším věku může být skutečnost, že vlivem stárnutí dochází k degenerativním a involučním změnám stěny cévní a endotelu v plicním řečišti s nižší produkcí mediátorů a fibrinolytickými účinky. Souvislost větší klinické závažnosti iniciální plicní embolie s poruchou reperfuze spočívá nejspíše v tom, že klinicky větší plicní embolie bývají spojeny s větší obstrukcí plicního řečiště.

Zajímavým zjištěním naší práce je, že rizikovým faktorem poruchy reperfuze zvýšená hladina hemoglobinu. Hemoglobin jako možný rizikový faktor poruchy reperfuze nebyl studován v žádné nám známé práci zabývající se tématem reperfuze po plicní embolii. Nicméně je dobře známo, že je rizikovým faktorem jak arteriální, tak žilní trombózy (19,91,92) a že pacienti s vyšším . Navíc rizikem vzniku CTEPH po proběhlé plicní embolii jsou myeloproliferativní onemocnění včetně polycytemie (93,94). Příčinou trombofilie u pacientů s polycytemií je jednak vyšší viskozita krve, jednak tvorba agregátů červených krvinek v arteriolách a kapilárách, kde vedou k aktivaci krevních destiček, protrombogennímu a prozánětlivému stavu, a tedy i k poruše resoluce tromboembolů (94). Oba faktory však

nejsou specifické jen pro primární polycytemii, ale obecně pro každé zvýšení hemoglobinu. Pro teorii souvislosti vyšší hladiny hemoglobinu s poruchou reperfúze svědčí i fakt, že u celé řady dalších onemocnění byl prokázán vztah mezi vysokou hladinou hemoglobinu a vyšším rizikem onemocnění. Například ve Framinghamské studii byla nalezena korelace vyšší hladiny hemoglobinu a vyšší kardiovaskulární i celkové mortality a vyššího výskytu kardiovaskulárních příhod (92). Také v práci Greenberga měli pacienti se STEMI a polyglobulií dvojnásobnou mortalitu oproti pacientům s normálním hemoglobinem (99). Rovněž v práci Wua byla vyšší hladina hemoglobinu spojena s vyšší perioperační mortalitou u nekardiálních operací (100). Tedy naše zjištění, že vyšší hladina hemoglobinu souvisí s i vyšším rizikem poruchy reperfúze v plicním řečišti po plicní embolii, dobře koresponduje s těmito skutečnostmi.

V našem souboru jsme rovněž zjistili, že ve skupině pacientů s přetrvávajícími defekty ve 24. měsíci byl přítomen při vstupním echokardiografickém vyšetření větší rozměr pravé komory a významnější trikuspidální insuficience. Tento nálezn se jeví jako logický – větší rozměry pravostranných oddílů koreluji s větším rozsahem plicní embolie, která je rizikovým faktorem pro persistenci perfúzních defektů. Nicméně souvislost mezi dilatací pravostranných oddílů při vstupním vyšetření byla zkoumána jen ve dvou pracích a v žádné nebyla prokázána (88, 89).

Ve studii Sancheze bylo prokázáno, že trombolyzovaní pacienti měli paradoxně vyšší riziko přetrvávajících defektů (59). Vysvětlení spočívá nejspíše v tom, že trombolýza byla podávána u pacientů s větším rozsahem embolie. V naší práci nebyla zjištěna žádná souvislost mezi přetrváváním perfúzních defektů a podáním nebo nepodáním trombolýzy.

Je možné očekávat, že nedostatečně dlouhá nebo nedostatečně účinná antikoagulace po plicní embolii bude mít vliv na nedostatečnou reperfúzi. Sledováním vlivu účinnosti dlouhodobé léčby (warfarinizace) na reperfúzi se zabývala práce Alonso Martinézové (86). Zde nebyl prokázán rozdíl v účinnosti antikoagulace mezi pacienty s perzistujícími defekty a pacienty bez perzistujících defektů. Rovněž v naší práci nebyl takovýto rozdíl prokázán.

Ve studiích zabývajících se hodnocením důsledků poruchy reperfúze koreluje přítomnost perfúzních defektů jen velmi volně s horší funkční kapacitou pacientů (hodnocenou třídou NYHA nebo testem 6minutové chůze) (9,59,59). Pouze 3 studie zkoumaly vliv přetrvávajících poruch perfúze ve vztahu ke klinickým ukazatelům (88,89,90). Z těchto studií bylo pouze Pesaventem prokázáno, že přetrvávání perfúzních defektů po 3 letech od iniciální PE koreluje s kombinovaným ukazatelem rozvoje CTEPH a recidivy TEN (88). U ostatních prací nebyla prokázána statisticky významná korelace přetrvávajících defektů s vyšší četností recidivy plicní embolie nebo horší prognózou pacientů (89, 90).

Rovněž v naší práci nebyla prokázána korelace přetrvávajících perfuzních defektů s horší funkční zdatností hodnocenou NYHA třídou ani s klinickými ukazateli, jako počty rehospitalizací nebo recidivy plicní embolie, což však vzhledem k velikosti našeho souboru ani nebylo možno očekávat. Z hlediska hemodynamických následků přetrvávající poruchy perfuze jsme v naší práci potvrdili, že ve skupině pacientů s přetrvávajícími defekty byly vyšší hodnoty systolického tlaku v plicnici. Rovněž byl patrný trend k většímu rozměru pravé komory, nedosáhl však statistické významnosti. Toto je zcela v souladu jak s logickým předpokladem, tak s výsledky všech prací, které se touto problematikou zabývaly (9,59,60).

U pacientů s PE jsou široce používána predikční skóre při diagnostice a určení prognózy v akutní fázi onemocnění – Geneva skóre, Wellsovo skóre, PESI nebo simplifikované PESI skóre (101-105). Všechna tato skóre mají robustní data a byla validována na velkých souborech pacientů.

Predikční skóre pro rozvoj CTEPH po PE vytvořil Klok et al. na souboru celkem 772 pacientů po prodělané PE (106). V tomto souboru byla incidence CTEPH 22 (2,8 %). Na základě multivariánní analýzy byly stanoveny 4 nezávislé predikční faktory zvýšeného rizika - neprovokována plicní embolie, známá hypotyreóza, nástup symptomů > 14 dní před diagnózou plicní embolie, dysfunkce pravé komory na CT AG nebo echokardiografickém vyšetření a dva faktory sníženého rizika - známý diabetes mellitus a trombolýza/embolektomie. Těmto faktorům byly přiřazeny jednotlivé počty bodů (+6 až -3). Pacienti se skóre ≤ 6 bodů byli hodnoceni jako pacienti s nízkým rizikem – s CTEPH incidencí 0,38 % (73 % pacientů), a zbylí pacienti s počtem bodů > 6 byli hodnoceni jako pacienti ve vysokém riziku CTEPH.

Vzhledem k tomu, že rozvoj CTEPH je kauzálně spjat s poruchou reperfuze po PE, může se jevit jako racionální soustředit se při sledování pacientů po PE s perzistujícími defekty. Podle nám dostupných informací však dosud žádný skórovací systém pro detekci pacientů se zvýšeným rizikem poruchy reperfuze po akutní PE nebyl vytvořen a publikován. Výsledné skóre jsme konstruovali za využití proměnných hemoglobin a věk. Námi identifikované rizikové faktory se liší od faktorů udávaných v práci Kloka a spolupracovníků, kteří se však soustředili na predikci rizika rozvoje manifestní CTEPH. Z těmito autory identifikovaných rizikových faktorů jsme v naší práci nezjistili idiopatickou plicní embolii jako faktor zvýšeného rizika ani naopak trombolýzu jako faktor nižšího rizika. Tyreopatie byla v našem souboru přítomna v tak nízké četnosti, že jí nebylo možno zhodnotit jako rizikový faktor, přítomnost diabetu či dobu od začátku obtíží po stanovení diagnózy plicní embolie jsme v naší práci nesledovali. Naopak v práci Kloka nebyla sledována hladina hemoglobinu a věk byl sice prokázán jako rizikový faktor CTEPH, ale jen s nízkým poměrem

šancí, takže nebyl použit pro kalkulaci rizikového skóre. Oproti skóre dle Kloka naše skóre využívá potenciálu dat s ohledem na vývoj událostí v čase, navíc se věnuje poruše reperfuze, tedy stavu, který CTEPH předchází.

Za nejvýznamnější limitaci naší práce považujeme malý soubor pacientů, který neumožnil přesněji posoudit vztah poruchy reperfuze ke klinickým ukazatelům jako jsou mortalita, výskyt závažných kardiovaskulárních příhod, recidivy tromboembolické nemoci a výskyt CTEPH. Dalším sporným faktorem může být metodika provedení kontrolních scintigrafických vyšetření. Rovněž nejednotnost použité antikoagulační léčby neumožňuje přesnější hodnocení závislosti poruchy reperfuze na typu a případné účinnosti léčby. Další limitací může být chybějící objektivizace funkční kapacity pacientů např. 6minutovým testem chůze.

5. Závěrečné shrnutí

Z výsledků práce zaměřené na sledování a predikci nekompletní reperfuze po akutní PE u 85 pacientů vyplývají některé nové poznatky, které se vážou k situaci předcházející následnému rozvoji CTEPH.

1. U pacientů s perzistujícími defekty perfuze po dobu 24 měsíců od příhody PE byla vstupně na echokardiografickém vyšetření patrna výraznější dilatace pravé komory a významnější trikuspidální insuficience ve srovnání s pacienty s kompletní reperfuzí. To potvrzuje představu, že výraznější zvýšení afterloadu při akutní PE je spojeno s vyšším výskytem nekompletní reperfuze. Naopak vztah mezi způsobem léčby akutní PE (reperfuze nebo antikoagulace) se nám nepodařilo prokázat.

2. Pacienti s perzistujícími defekty perfuze po dobu 24 měsíců od příhody PE měli vstupně vyšší hladinu hemoglobinu ve srovnání s pacienty s kompletní reperfuzí. To doplňuje dosud známé skutečnosti, že vyšší hladina hemoglobinu je rizikovým faktorem tromboembolické nemoci a že u pacientů s pravou polycytemií je popisován vyšší výskyt CTEPH. Vztah mezi počtem trombocytů při diagnóze akutní PE a nekompletní reperfuzí během 24měsíčního sledování se nám nepodařilo prokázat.

3. Jako rizikové faktory poruchy reperfuze jsme identifikovali BMI, hladinu hemoglobinu a věk, který se projevil jako významný v interakci s hemoglobinem. Na základě hladiny hemoglobinu a věku jsme zkonstruovali prediktivní model pro odhad rizika poruchy reperfuze po příhodě akutní PE. Nejvyšší riziko je ve skupině pacientů s věkem > 65 let a s hladinou hemoglobinu > 140 g/l. Naopak nejnižší riziko je ve skupině pacientů s hladinou hemoglobinu ≤ 140 g/l bez ohledu na věk.

6. Seznam literatury

1. Kittnar O. Lékařská fyziologie, Grada, Praha, 2011.
2. Ganong WJ. Přehled lékařské fyziologie, dvacáté vydání, Galén, Praha, 2005.
3. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971; 28(3): 288–294.
4. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000; 48(1): 23–33.
5. Nečas E. Patologická fyziologie orgánových systémů část 1, Karolinum, Praha 2006.
6. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291(4): H1731–H1737.
7. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg J et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(7): 750–757.
8. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart* 2008; 94(4): 450-456.
9. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H et al. Pulmonary embolism: a follow-up study of the relation between the degree of right ventricle overload and the extent of perfusion defects. *J Intern Med* 1999; 245(6): 601-10.
10. Stein PD, Yaekoub AY, Matta F et al. Resolution of pulmonary embolism on CT pulmonary angiography. *Am J Roentgenol* 2010; 194: 1263-8.
11. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis: a systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost* 2005; 94: 362–365.
12. Jezovnik MK, Poredos P. Idiopathic venous thrombosis is related to systemic inflammatory response and to increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction. *Int Angiol* 2010; 29(3): 226-31.
13. van Aken BE, den Heijer M, Bos GM et al. Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation. *Thromb Haemost* 2000; 83(4): 536-9.

14. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83(5): 657-60.
15. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(3): 370–372.
16. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98(4): 756–764.
17. Meignan M, Rosso J, Gauthier H et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160(2): 159-64.
18. Laporte S, Mismetti P, De'cousus H et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008; 117(13): 1711–1716.
19. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353(9162): 1386–1389.
20. Carson JL, Kelley MA, Duff A et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-1245.
21. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 445–453.
22. Miniati M, Monti S, Bottai M et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85(5): 253–262.
23. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol* 2012; 87 Suppl 1: S63–S67.
24. Becatinni C, Agnelli G, Prandoni P et al. Clinical research A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism *Eur Heart J* 2005; 26: 77–83.
25. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of acute thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129(7): 764–772.

26. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363(26): 2499–2510.
27. Büller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366(14): 1287–1297.
28. Agnelli G, Büller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(9): 799–808.
29. Büller HR, Decousus H, Grosso MA et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(15): 1406–1415.
30. Dentali F, Donadini M, Gianni M et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res* 2009 Jul;124(3): 256-8.
31. Pengo V, Lensing A, Prins M et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-2264.
32. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130(1): 172–175.
33. Yang S, Yang Y Zhai Z. et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *J Thorac Dis* 2015; 7(11): 1927–1938.
34. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–3080.
35. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ A et al. Prospective Study of Risk Factors for Pulmonary Embolism in Women *JAMA* 1997; 277(8): 642-645.
36. Galie` N, Humbert M, Vachieryc JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.
37. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl): D42–D50.
38. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233–271.
39. Simonneau G, Galie` N, Rubin LJ et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(Suppl 1): S5–S12.
40. Widimský J, Widimský P. *Základy invazivní hemodynamiky*, Triton, Praha, 2003.

41. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller A et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review* 2017; 26: 100-112.
42. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685–692.
43. Pietra GG, Capron F, Stewart S et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 25S–32S.
44. Dorfmüller P, Günther S, Ghigna MR et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014; 44: 1275–1288.
45. Tonelli AR, Haserodt S, Aytekin M et al. Nitric oxide deficiency in pulmonary hypertension: pathobiology and implications for therapy. *Pulm Circ* 2013; 3: 20–30.
46. Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1154–1160.
47. Southwood M, MacKenzie RV, Kuc RE et al. Endothelin ETA receptors predominate in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Life Sci* 2016; 159: 104–110.
48. Bates DM, Fernandes TM, Chiles PG et al. Preoperative plasma angiopoietin-2 levels may predict adverse outcomes following pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: A5411.
49. Kim NH. Group 4 pulmonary hypertension: chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Cardiol Clin* 2016; 34: 435–441.
50. McCabe C, White PA, Hoole SP et al. Right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic obstruction of the pulmonary artery: a pressure-volume study using the conductance catheter. *J Appl Physiol* 2014; 116: 355–363.
51. Giusca S, Popa E, Amzulescu MS et al. Is right ventricular remodeling in pulmonary hypertension dependent on etiology? An echocardiographic study. *Echocardiography* 2016; 33: 546–554.
52. Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E et al. Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41: 224–232.

53. van de Veerdonk MC, Bogaard HJ, Voelkel NF. The right ventricle and pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev* 2016; 21: 259–271.
54. Carson JL, Kelley MA, Duff A et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-1245.
55. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–1981.
56. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the spanish registry. *Eur Respir J* 2012; 40(3): 596-603.
57. Hoeper MM, Humbert M, Souza R et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 306–322.
58. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010; 95: 970–975.
59. Sanchez O, Helley D, Couchon S et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010; 8(6): 1248–1255.
61. Remy-Jardin M, Louveigny S et al. Acute central thromboembolic disease: post therapeutic follow-up with spiral CT angiography. *Radiology* 1997; 203: 173–180
62. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325–331.
63. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B et al. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 678–684.
64. Olman MA, Marsh JJ, Lang IM et al. Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1992; 86: 1241–1248.
64. Lang IM, Klepetko W, Pabinger I. No increased prevalence of the factor V Leiden mutation in chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Thromb Haemost* 1996; 76: 476–477.
65. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15: 395–399.
66. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003; 90: 372–376.

67. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood* 2009; 114: 1929–1936.
68. Le Gal G, Delahousse B, Lacut K et al. Fibrinogen A α -Thr312Ala and factor XIII-A Val34Leu polymorphisms in idiopathic venous thromboembolism. *Thromb Res* 2007; 121: 333–338.
69. Suntharalingam J, Goldsmith K, van Marion V et al. Fibrinogen A α Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31: 736–741.
70. Marsh JJ, Chiles PG, Liang NC et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-associated dysfibrinogenemias exhibit disorganized fibrin structure. *Thromb Res* 2013; 132: 729–734.
71. Frey MK, Alias S, Winter MP, et al. Splenectomy is modifying the vascular remodeling of thrombosis. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000772.
72. Remková A, Šimková I, Valkovičová T. Platelet abnormalities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 9700–9707.
73. Alias S, Redwan B, Panzenböck A, et al. Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 810–819.
74. Bouma BN, Mosnier LO. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) at the interface between coagulation and fibrinolysis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33: 375–381.
75. Dorfmüller P, Perros F, Balabanian K et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003; 22: 358–363.
76. Kimura H, Okada O, Tanabe N. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 319–324.
77. Fartoukh M, Emilie D, Le Gall C et al. Chemokine macrophage inflammatory protein-1 α mRNA expression in lung biopsy specimens of primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114 (suppl): 50S–51S.
78. Humbert M, Monti G, Brenot F et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1628–1631.

79. Zabini D, Heinemann A, Foris V et al. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J* 2014; 44: 951–962.
80. Gu S, Su P, Yan J et al. Comparison of gene expression profiles and related pathways in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Mol Med* 2014; 33: 277–300.
81. Tanabe N, Amano S, Tatsumi K, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and prognosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2006; 70: 1174–1179.
82. Chen Z, Nakajima T, Tanabe N et al. Susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension may be conferred by miR-759 via its targeted interaction with polymorphic fibrinogen alpha gene. *Hum Genet* 2010; 128: 443–452.
83. Du L, Sullivan CC, Chu D et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 500–509.
84. Meysman M, Everaert H, Buls N et al. Comparison of ventilation perfusion single photon emission computed tomography (V/Q SPECT) versus dual energy CT perfusion and angiography (DECT) after 6 months of pulmonary embolism (PE) treatment. *Eur J Radiol* 2015; 84: 1816-9.
85. Cosmi B, Nijkeuter M, Valentino M et al. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2011; 6(6): 521–528.
86. Alonso-Martínez JL, Annicchero-Sánchez FJ, Urbieta-Echezarreta MA et al. Residual pulmonary thromboemboli after acute pulmonary embolism. *Eur J Intern Med* 2012; 23(4): 379-83.
87. van Es JI, Douma RA, Kamphuisen PW et al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost* 2013; 11(4): 679-85.
88. Pesavento R, Filippi L, Pagnan A et al. (2014) Unexpectedly high recanalization rate in patients with pulmonary embolism treated with anticoagulants alone. *Am J Respir Crit Care Med*; 189: 1277-1279.
89. den Exter PL, van Es J, Kroft LJ et al. (2015) Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2015; 114(1): 26-34.

90. Choi KJ1, Cha SI, Shin KM et al. Factors determining clot resolution in patients with acute pulmonary embolism. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2016; 27(3): 294–300.
91. Brækkan SK, Mathiesen KV, Njølstad I, et al. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromsø study. *Haematologica*. 2010; 95(2): 270–275.
92. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand F et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease—the Framingham study: a 34-year followup. *Am Heart J* 1994; 127: 674–682.
93. Guilpain P, Montani D, Damaj G, et al. Pulmonary hypertension associated with myeloproliferative disorders: a retrospective study of ten cases. *Respiration* 2008; 76:295–302
94. Adir Y, Humbert M. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur Respir J* 2010; 35: 1396–1406.
95. IBM SPSS Statistics 24 URL: <https://www-01.ibm.com/support/docview.wss?uid=swg24041224>
96. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria 2018; URL: <https://www.R-project.org/>.
97. Therneau T. A Package for Survival Analysis in S. 2015; version 2.38, URL: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>.
98. Angelo Canty and Brian Ripley (2017). boot: Bootstrap R (S-Plus) Functions. 2017; R package version 1.3-20.
99. Greenberg G, Assali A, Vaknin-Assa H et al. Hematocrit level as a marker of outcome in ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 105: 435–440
100. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, Sharma SC, Vezeridis M, Khuri SF, Friedmann PD. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2007; 297: 2481–2488.
101. Le Gal G, Righini M, Roy PM et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144(3): 165–171.
102. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83(3): 416–420
103. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(8): 1041–1046.

104. Wicki J, Perrier A, Perneger TV et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000; 84(4): 548–552.
105. Jiménez D, Aujesky D, Moores L et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170(15): 1383–1389.
106. Klok FA, Surie S, Kempf T et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011; 128: 21–6.

7. Seznam publikací in extenso

7.1. Publikace, které jsou podkladem disertace

1. Mrozek J, Petrova J, Vaclavkova J et al. Reperfusion after Pulmonary Embolism – Long Term Follow-up, Risk Factors, Clinical Impact. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2018; 162(2): 121-126

IF 1,087

2. Vaclavkova J, Mrozek J, Janovsky V et al. Development of early reperfusion after the first episode of acute pulmonary embolism. *Cor et Vasa.* 2018; 60(6): e603-e606

IF 0

3. Mrozek J, Necasova T, Svoboda M et al. Prediction score for reperfusion after pulmonary embolism. *Bratislava Medical Journal.* 2019; submitted

IF 0,345

7.2. Publikace, které nejsou podkladem disertace

1. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R et al. on behalf of the PRAGUE-18 Study Group. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation* 2016; 134: 1603-12.

IF 19,896, citací 4, databáze wos

2. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P et al. on behalf of the PRAGUE-18 Study Group. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 371-81.

IF 19,3090, citací 34, databáze wos

3. Kukla P, Pleva L, Mrozek J et al. Leiomyosarkom pravé síně s tumorózní masou dolní duté žíly projevující se srdečním selháním u 70letého muže – kasuistika (Inferior vena cava leiomyosarcoma with right atrium tumorous mass presenting as heart failure in a 70-year-old man: A case report) *Cor et Vasa* 2016; 58: e458–465.

IF 0, Citací 1, databáze scopus

4. Kocurkova L, Mrozek K, Kryza R. Může normální nález neinvazivních vyšetření (duplexní sonografie karotid a tlakového indexu kotník-paže) predikovat negativní výsledek koronarografie? (Can normal findings in non-invasive examinations (duplex carotid sonography and ankle brachial pressure index) predict a normal result of coronarography? *Cor et Vasa* 2016; 58: e310–e316

IF 0, Citací 0, databáze scopus

5. Novobilsky K, Kryza R, Mrozek J et al. Early discharge (48-72 hours) after acute ST-segment elevation myocardial infarction: Interim results of the open, randomized, monocentric study. *Lékar a technika* 2016; 46(1): 55-60

IF 0, Citací 0, databáze scopus

6. Novobilsky K, Kryza R, Mrozek J et al. Early discharge (within 72 h) in low risk patients after acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Single centre experience. *Cor et Vasa* 2017; 57: e45-e49

IF 0, Citací 1, databáze scopus

7. Pleva L, Kukla P, Mrozek J et al. Dedicated Tryton Side Branch Stents used in the treatment of coronary bifurcation lesions *Cor et vasa* 2014; 56(6): e478–e485

IF 0, Citací 1, databáze scopus

9. Vaduganathan M, Harrington RA, Stone GW et al. Cangrelor with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC* 2017; 69: 176-185.

IF 19,8960, citací 9, databáze 9