

**Univerzita Karlova v Praze**  
**1. lékařská fakulta**



Autoreferát dizertační práce

**Některé aspekty patofyziologie plicní arteriální hypertenze a její výskyt  
v České republice**

**MUDr. Pavel Jansa**

Praha 2011

**Doktorské studijní programy v biomedicině**  
*Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky*

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

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

Školící pracoviště: II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1.LF UK

Školitel: Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC

Školitel-konzultant: Prof. MUDr. Jiří Homolka, DrSc.

Dizertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

## Obsah

1. Souhrn	4
2. Summary	5
3. Úvod	6
4. Hypotézy a cíle práce	8
5. Polymorfismy v genu pro eNOS u plicní arteriální hypertenze	
5. 1. Materiál a metodika	10
5.2. Výsledky	10
5.3. Diskuse	11
5.4. Závěry	12
6. Koagulační profil u plicní arteriální hypertenze	
6. 1. Materiál a metodika	13
6.2. Výsledky	13
6.3. Diskuse	15
6.4. Závěry	16
7. Výskyt plicní arteriální hypertenze v ČR	
7. 1. Materiál a metodika	17
7.2. Výsledky	17
7.3. Diskuse	18
7.4. Závěry	19
8. Závěrečné shrnutí	20
9. Použitá literatura	21
10. Seznam publikací in extenso	
10.1. Publikace, které jsou podkladem dizertace	27
10.2. Publikace bez vztahu k tématu dizertace	28

## 1. Souhrn

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je skupina chorob charakterizovaná progresivním nárůstem tlaku v plicnici a plicní cévní rezistence. U všech podskupin PAH hrají v patofyziologii roli základní čtyři procesy: vazokonstrikce, zánět, trombóza a cévní remodelace. Role genetické dyspozici v řadě případů PAH je nepochybná.

V první části práce jsme u 142 nemocných s PAH analyzovali výskyt genových polymorfismů Glu298Asp genu pro endotheliální NO syntázu (eNOS), VNTR-5 tandemové 27 bp repetice genu pro eNOS a -786 T/C na promotoru genu pro eNOS. Prevalence alely A VNTR-5 tandemové 27 bp repetice genu pro eNOS byla hraničně signifikantně vyšší u pacientů s PAH ve srovnání s kontrolami. U nemocných s PAH asociovanou se systémovým onemocněním pojiva je vyšší výskyt genotypu AA ve srovnání s ostatními podskupinami PAH. Vztah polymorfismů Glu298Asp a -786 T/C k PAH jsme neprokázali.

Trombotická arteriopathie je významnou součástí patofyziologie PAH. U 93 nemocných s PAH a 79 jedinců kontrolního souboru jsme vyšetřili fibrinogen, aPTT, INR, Protein C, Protein S, APC rezistenci, AT III, D-dimer, APA IgG, APA IgM, faktor VIII, von Willebrandův faktor, t-PA a PAI s cílem popsat rozdíly v koagulačním profilu u jednotlivých podskupin PAH. U nemocných s PAH jsme ve srovnání s kontrolní populací prokázali nižší hladinu přirozených inhibitorů koagulace, vyšší hladinu antifosfolipidových protilátek, vyšší hladinu von Willebrandova faktoru a vyšší hladinu inhibitorů fibrinolýzy. U nemocných s PAH asociovanou se systémovými onemocněními byly vyšší hladiny CRP a fibrinogenu. U pacientů s PAH asociovanou s vrozenou srdeční vadou je akcentována porucha fibrinolýzy.

V závěrečné části práce jsme analyzovali základní epidemiologické parametry PAH v České republice. Výskyt PAH v ČR jsme analyzovali na souboru 191 pacientů s PAH zařazených do národního registru PAH, kteří byli diagnostikováni na základě standardních kritérií před rokem 2007 a nově v roce 2007. Prevalence PAH v dospělé české populaci je 2.24 případů na 100 000 obyvatel. Odhadovaná roční incidence PAH v dospělé české populaci je 1.07 případů na 100 000 obyvatel. Jednoleté přežití pacientů v incidenci bylo 89 %.

*Klíčová slova: plicní arteriální hypertenze, genový polymorfismus, endotheliální NO syntáza, trombotická arteriopathie, epidemiologie*

## 2. Summary

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a group of diseases characterized by a progressive increase of resistance and pressure in pulmonary vascular bed. In all types of PAH the same four pathological processes are reported: vasoconstriction, inflammation, thrombosis and remodelling. The genetic background is essential for the development of PAH.

We aimed to investigate the role of polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) genes in PAH. We studied 142 PAH patients and 189 healthy subjects. We examined 3 polymorphisms of the eNOS gene, including the Glu298Asp polymorphism, 27-base pair (bp) variable numbers of tandem repeats (VNTR) and -786 T/C promoter gene polymorphism. Prevalence of 27-bp VNTR allele A was higher in patients with PAH compared with healthy controls. Patients with PAH associated with connective tissue diseases had higher prevalence of AA genotype compared with other PAH subgroups. The Glu298Asp polymorphism and -786 T/C polymorphism are not associated with PAH.

Thrombotic arteriopathy is an important pathophysiological feature of PAH. We analyzed fibrinogen, aPTT, INR, protein C, protein S, APC resistance, AT III, D-dimer, APA IgG, IgM APA, F VIII, vWF, t-PA and PAI in 93 PAH patients and 79 healthy controls. We aimed to demonstrate coagulation profile in different PAH subgroups. We demonstrated lower levels of coagulation inhibitors, elevated levels of antiphospholipid antibodies, higher levels of vWF and increased levels of fibrinolysis inhibitors in PAH patients compared to controls. We have shown higher levels of CRP and fibrinogen in patients with PAH associated with connective tissue diseases compared to controls and impaired fibrinolysis in patients with PAH associated with congenital heart diseases.

In the final part of this study we provided estimates for epidemiological parameters of PAH in the Czech Republic. A total of 191 PAH patients diagnosed according to a standardized definition before 2007 and newly diagnosed in 2007 were entered in the national PAH registry. The prevalence and incidence of PAH in the Czech Republic were 2.24 cases/100.000 of adult inhabitants and 1.07 cases/100.000 of adult inhabitants/yr. One-year survival was 89% in the incident cohort.

*Key words: pulmonary arterial hypertension, gene polymorphisms, endothelial nitric oxide synthase, thrombotic arteriopathy, epidemiology*

### 3. Úvod

Plicní hypertenze je syndrom hemodynamicky charakterizovaný zvýšením středního tlaku v plicnici  $\geq 25$  mmHg. Vzniká jako důsledek mnoha onemocnění plic, srdce nebo v souvislosti s poruchami regulace dýchání.

Patofyziologická klasifikace rozděluje plicní hypertenzi podle mechanismu vzniku na prekapilární, postkapilární a hyperkinetickou.

Klinická klasifikace rozeznává šest skupin plicní hypertenze: PAH, plicní hypertenzi při postižení venul a/nebo plicních kapilár, plicní hypertenzi při onemocnění levého srdce, plicní hypertenzi při respiračních onemocněních, chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi (CTEPH) a plicní hypertenzi z neznámých příčin nebo multifaktoriálního původu.

Do skupiny PAH je řazena především idiopatická a hereditární PAH a dále řada stavů, v jejichž patogenezi se pravděpodobně uplatňují podobné patofyziologické mechanismy, a které jsou podobným způsobem ovlivnitelné farmakoterapií (PAH asociovaná s abúzem některých drog a anorektik, systémovými onemocněními pojiva, HIV infekcí, portální hypertenzí, vrozenými zkratovými srdečními vadami, schistozomiázou, chronickou hemolýzou). Zvláštní skupinu představuje plicní venookluzivní nemoc a plicní kapilární hemangiomatóza, které jsou charakterizované plicní okluzivní venopatií a mikrovaskulopatií. Tyto dvě klinické jednotky vykazují jak morfologické znaky typické pro PAH (hypertrofie média, fibróza intimy, plexiformní léze), tak obraz typický pro postkapilární plicní hypertenzi (plicní edém, dilatace lymfatických cév). Klinicky nejsou odlišitelné od idiopatické PAH. Vazodilatační léčba prostanoidy však v těchto případech na rozdíl od jiných typů PAH vede k rychlému rozvoji plicního edému.

Na rozvoji PAH se podílí kombinace faktorů zevních a genetických. Familiární výskyt PAH je znám desetiletí. Kromě mutací v genu *BMPR2* nebo *ALK1* a *ENG*, které se dědí autozomálně dominantně, může genetickou dispozici k PAH představovat i mutace v dalších genech, které kódují syntézu produktů podílejících se na patofyziologii onemocnění (např. polymorfismy v genu pro eNOS).

U geneticky disponovaného jedince s PAH vlivem interakce s vyvolávajícím faktorem (recirkulace, systémový zánět) dochází k vazokonstrikci, cévní remodelaci a ke vzniku

trombů při trombotické arteriopatii. Trombotická arteriopatie je důsledkem interakce dysfunkčního cévního endotelu s krevními destičkami a s plazmatickými koagulačními faktory. Lze ji nalézt u všech forem těžké prekapilární plicní hypertenze, podle některých autorů až u 75 % nemocných s CTEPH a u 50 % nemocných s PAH.

Údaje o výskytu PAH pocházející zejména z různých registrů. Jedná se o onemocnění relativně vzácné, v poslední době se však ukazuje, že se vyskytuje častěji, než se dříve myslelo. Vysvětlení je především ve zvýšeném zájmu o PAH díky dostupné léčbě. To vede ke správné diagnóze v řadě případů, které by dříve unikaly.

V naší práci jsme se nejprve zaměřili na studium dvou oblastí patofyziologie PAH: na studium polymorfismů genu pro eNOS, jejichž výskyt dosud nebyl u PAH popsán, a pak na studium koagulačního profilu u nemocných s různými typy PAH. Na závěr naší práce jsme analyzovali výskyt tohoto onemocnění v České republice.

#### 4. Hypotézy a cíle práce

U nemocných s PAH, na jejíž patofyziologii se podílí snížená produkce vazodilatátorů, včetně NO, lze očekávat výskyt variantních alel polymorfismů genu pro eNOS vyšší než v kontrolní populaci. Podobně je tomu u jiných kardiovaskulárních onemocnění, v jejichž rozvoji hraje roli snížená produkce NO. V případě prokázaného vztahu těchto polymorfismů k PAH a zejména k jednotlivým typům asociované PAH, může genotypizace zpřesnit indikaci invazivního hemodynamického vyšetření u nemocných s echokardiografickou detekcí plicní hypertenze. Přítomnost akutního vazodilatačního potenciálu je známkou méně pokročilého onemocnění. U těchto pacientů lze očekávat srovnatelnou prevalenci variantních alel těchto polymorfismů jako v kontrolní populaci. Naopak u pacientů bez vazoreaktivity lze očekávat vyšší prevalenci variantních alel.

Abnormity koagulačního a fibrinolytického systému jsou známy u idiopatické PAH. Jsou jedním z argumentů pro chronickou antikoagulační léčbu. Jejich průkaz i u asociovaných forem PAH může být oporou indikace antikoagulační léčby i u těchto pacientů. Progrese PAH souvisí s progresí remodelačních změn. Pokud by závažnější plicní hypertenze byla také spojena s výraznější poruchou koagulačního nebo fibrinolytického systému, může tento nálezný přispět k úvaze o agresivnější antikoagulační léčbě u nemocných s těžší plicní hypertenzí.

Dostupná epidemiologická data a údaje o přežívání nemocných v době dostupné specifické farmakoterapie v Evropě pocházejí z analýzy francouzského národního registru. Srovnatelná data z jiných evropských zemí včetně České republiky nejsou k dispozici.

Cílem práce bylo:

1. Popsat výskyt genových polymorfismů Glu298Asp na 7. exonu genu pro eNOS, VNTR-5 tandemové 27 bp repetice na 4. intronu genu pro eNOS a -786 T/C na promotoru genu pro eNOS u nemocných s PAH a případně popsát rozdíly ve výskytu těchto polymorfismů u jednotlivých podskupin PAH.
2. Popsat vztah genových polymorfismů Glu298Asp na 7. exonu genu pro eNOS, VNTR-5 tandemové 27 bp repetice na 4. intronu genu pro eNOS a -786 T/C na promotoru genu pro eNOS k akutní vazodilatační reakci u pacientů s PAH.



3. Popsat rozdíly v koagulačním profilu u jednotlivých podskupin PAH.
4. Popsat vztah koagulačního profilu k hemodynamické závažnosti PAH.
5. Určit výskyt PAH v České republice (incidence, prevalence, podíl jednotlivých podskupin v celé populaci PAH), analyzovat přežívání pacientů s PAH léčených v České republice.

## 5. Polymorfismy v genu pro eNOS u plicní arteriální hypertenze

### 5. 1. Materiál a metodika

Polymorfismy VNTR tandemová 27 bp repetice, Glu298Asp a -786 T/C genu pro eNOS byly vyšetřeny u 142 pacientů s PAH u 189 kontrolních osob, které se od souboru nemocných s PAH významně nelišily ve věku a pohlaví. Kontrolní populace pocházela z České republiky. Diagnóza PAH byla vždy stanovena na základě obecně akceptovaných kritérií. Přítomnost vazoreaktivity byla posuzována při testu akutní plicní vazodilatace. Protokol odpovídal aktuálním doporučeným postupům.

DNA byla extrahována z lymfocytů periferní krve. Polymerázová řetězová reakce byla provedena se vzorkem o objemu 25  $\mu$ l, který obsahoval 100 ng DNA. Restrikční analýza byla provedena po přidání 3 jednotek restrikčního enzymu *Mbo*I (Promega, Madison, WI) po dobu 12 hodin při teplotě 37 °C. Produkty reakce byly rozděleny pomocí elektroforézy na 3,8% agarózovém gelu.

Pro statistickou analýzu byly použity standardní deskriptivní metody. Kontinuální proměnné byly popsány jako medián, 5. a 95. percentil. Kategoriální proměnné byly popsány jako počet a procento z celkového počtu.

### 5.2. Výsledky

U polymorfismu Glu298Asp jsme nenalezli rozdíl mezi prevalencí jednotlivých genotypů a alel u nemocných s PAH a u kontrol. Stejně tak jsme nenalezli rozdíl mezi jednotlivými podskupinami PAH. U genového polymorfismu VNTR tandemová 27 bp repetice je hraničně statisticky signifikantně vyšší výskyt alely A u nemocných s PAH (19 %) ve srovnání s kontrolní skupinou (13.3 %). Výskyt genotypu AA u tohoto polymorfismu je statisticky signifikantně vyšší u nemocných s PAH asociovanou se systémovým onemocněním pojiva ve srovnání s idiopatickou, hereditární PAH a PAH asociovanou s vrozenou srdeční vadou. U genového polymorfismu -786 T/C není rozdíl v prevalenci genotypů a alel mezi skupinou PAH a kontrol a mezi jednotlivými podskupinami PAH.

Při srovnání možných kombinací genotypů u pacientů s PAH proti kontrolám jsme zjistili signifikantně vyšší výskyt u kombinace EE AB (21.8 % u PAH, 12.8 % u kontrol,  $p=0.036$ ), EE AA/AB (23.9 % u PAH a 13.3 % u kontrol,  $p=0.014$ ) a EE CT (22.5 % u PAH, 13.8 % u kontrol,  $p=0.042$ ).

Při analýze kombinací genotypů u jednotlivých podskupin PAH jsme prokázali signifikantně nižší výskyt kombinace genotypů AB TC a EE AB TC u pacientů s PAH asociované se systémovým onemocněním pojiva ve srovnání s idiopatickou, hereditární PAH a PAH asociovanou s vrozenou srdeční vadou.

U nosičů kombinace genotypů ED BB a BB TC dochází při testu akutní plicní vazodilatace ke statisticky signifikantně nižšímu vzestupu srdečního výdeje. Naopak u kombinace AB TC je vzestup srdečního výdeje při vazodilatačním testu signifikantně vyšší.

### 5.3. Diskuse

Ačkoli je genový polymorfismus Glu298Asp v sedmém exonu genu pro eNOS spojován s řadou kardiovaskulárních patologií, v naší práci se nám nepodařilo prokázat u nemocných s PAH vyšší prevalenci alely D nebo non-EE genotypu. Podobně se například nepodařilo prokázat vztah tohoto polymorfismu k akutnímu koronárnímu syndromu v korejské populaci. Diskrepantní nálezy lze vysvětlit úvahou, že non-EE genotyp se projeví změnou funkce eNOS pouze za podmínek oxidativního stresu. Toto vysvětlení pochází z pozorování některých autorů, kteří zjistili silnou asociaci mezi genotypem DD u nemocných s ICHS, ale neprokázali ji u arteriální hypertenze.

U nemocných s PAH jsme prokázali hraničně statisticky signifikantně vyšší prevalenci alely A genového polymorfismu VNTR tandemová 27 bp repetice proti kontrolám (19% u PAH, 13.3 % u kontrol,  $p=0.052$ ). Genotyp AA se vyskytuje signifikantně častěji u pacientů s PAH asociovanou se systémovým onemocněním pojiva než u pacientů s idiopatickou, hereditární a PAH a u PAH asociované s vrozenou srdeční vadou. Přítomnost alely A a genotypu AA tak může představovat rizikový faktor pro rozvoj PAH u nemocných se systémovým onemocněním pojiva. Tento náleží tak může být dalším kritériem při posuzování indikace

invazivního hemodynamického vyšetření u nemocných s detekovanými hraničními tlaky v plicnici nebo s lehkou plicní hypertenzí, zejména jsou-li oligosymptomatictí.

V naší práci jsme neprokázali signifikantní rozdíl mezi prevalencí alely C polymorfismu -786 T/C na promotoru genu pro eNOS u nemocných s PAH a u kontrol ( $p=0.573$ ). Heterozygoti TC při současně přítomném genotypu AB polymorfismu VNTR tandemová 27 bp repetice na 4. intronu genu pro eNOS se však signifikantně častěji vyskytují v populaci pacientů s PAH asociovanou se systémovým onemocněním pojiva.

Při analýze vztahu jednotlivých genotypů k výsledku vazodilatační reakce jsou nálezy diskrepantní. Vysvětlením může být skutečnost, že u většiny pacientů s PAH v okamžiku stanovení diagnózy již nelze významnější vazoreaktivní potenciál vůbec zaznamenat.

#### 5.4. Závěry

Prevalence alely A VNTR-5 tandemové 27 bp repetice genu pro eNOS je hraničně signifikantně vyšší u pacientů s PAH ve srovnání s kontrolami. Výskyt genotypu AA, který je statisticky signifikantně častější u nemocných s PAH asociovanou se systémovým onemocněním pojiva může zpřesnit indikaci invazivního hemodynamického vyšetření u pacientů se systémovým onemocněním pojiva a detekovanou plicní hypertenzí.

V naší práci jsme neprokázali významnější vztah polymorfismů Glu298Asp v sedmém exonu a -786 T/C na promotoru genu pro eNOS k PAH. Rovněž jsme neprokázali přesvědčivý vztah mezi vyšetřenými polymorfismy a vazoreaktivitou u těchto nemocných.

## 6. Koagulační profil u plicní arteriální hypertenze

### 6.1. Materiál a metodika

Vybrané koagulační parametry (fibrinogen, aPTT, INR, protein C, protein S, APC rezistence, AT III, D-dimer, APA IgG, APA IgM, Faktor VIII, vWF, t-PA a PAI) byly vyšetřeny u 93 pacientů s PAH a u 79 kontrolních osob pocházejících z České republiky. Celkem 59 nemocných mělo idiopatickou a familiární PAH, 13 pacientů mělo PAH asociovanou se systémovým onemocněním pojiva a 21 pacientů mělo PAH asociovanou s vrozenou srdeční vadou.

Diagnóza PAH byla vždy potvrzena invazivním hemodynamickým vyšetřením. Z analýzy byli vyloučeni nemocní s významnou poruchou ventilačních parametrů, u nichž může být plicní hypertenze důsledkem respiračního onemocnění. Také byli vyloučeni nemocní s významným onemocněním levého srdce.

Pro statistickou analýzu byly použity standardní deskriptivní metody. Kontinuální proměnné byly popsány jako medián, 5. a 95. percentil. Kategoriální proměnné byly popsány jako celkový počet a procento z celkového počtu.

### 6.2. Výsledky

U nemocných s PAH jsme zaznamenali signifikantně vyšší hladinu fibrinogenu ( $p=0.016$ ), CRP, vysoce citlivého CRP ( $p<0.001$ ), a signifikantně nižší hladinu D-dimeru ( $p=0.004$ ).

Pacienti s PAH měli signifikantně nižší hladinu AT III ( $p<0.001$ ), a vyšší hladinu proteinu S ( $p=0.040$ ). Hladina proteinu C a APC rezistence se u nemocných s PAH a v kontrolním souboru signifikantně nelišila.

U nemocných s PAH jsme proti kontrolnímu souboru zaznamenali signifikantně vyšší hladinu antifosfolipidových protilátek ve třídě IgM ( $p=0.014$ ) i IgG ( $p<0.001$ ). U pacientů s PAH byla také statisticky signifikantně vyšší hladina vWF, t-PA i PAI ( $p<0.001$ ).

Nemocní s idiopatickou/hereditární PAH a PAH asociovanou se systémovým onemocněním pojiva mají ve srovnání s PAH asociovanou s vrozenou srdeční vadou signifikantně vyšší hladinu fibrinogenu ( $p=0.003$ ) a vWF ( $p=0.002$ ). Hladina t-PA je u nemocných s PAH u vrozených srdečních vad signifikantně nižší ( $p=0.004$ ). V ostatních parametrech se soubory jednotlivých podskupin PAH statisticky signifikantně nelišily.

Prokázali jsme negativní korelaci mezi hladinou fibrinogenu a středním tlakem v plicnici (PAMP) ( $r=-0.219$ ,  $p=0.035$ ) a vysoce citlivým CRP a PAMP ( $r=-0.288$ ,  $p=0.008$ ). Rovněž negativní korelace je mezi hladinou AT III a PAMP ( $r=-0.256$ ,  $p=0.013$ ), hladinou vWF a PAMP ( $r=-0.307$ ,  $p=0.003$ ) a PAI a PAMP ( $r=-0.232$ ,  $p=0.028$ ). Pozitivní korelace je mezi aPTT a PAMP ( $r=0.288$ ,  $p=0.005$ ) a INR a PAMP ( $r=0.364$ ,  $p<0.001$ ). Prokázali jsme pozitivní korelaci mezi vysoce citlivým CRP a srdečním indexem (CI) ( $r=0.424$ ,  $p<0.001$ ), hladinou AT III a CI ( $r=0.256$ ,  $p=0.016$ ) a negativní korelaci mezi INR a CI ( $r=-0.215$ ,  $p=0.044$ ), t-PA a CI ( $r=-0.262$ ,  $p=0.019$ ).

Dále je patrná negativní korelace mezi hladinou AT III a plicní arteriolární rezistencí (PAR) ( $r=-0.306$ ,  $p=0.008$ ) (obr. 7.1.) a PAI a PAR ( $r=-0.269$ ,  $p=0.023$ ).

V podskupině pacientů s idiopatickou a hereditární PAH jsme našli negativní korelaci mezi hladinou AT III a PAMP ( $r=-0.272$ ,  $p=0.037$ ) a pozitivní korelace mezi aPTT a PAMP ( $r=0.261$ ,  $p=0.046$ ) a mezi hladinou t-PA a PAMP ( $r=0.289$ ,  $p=0.038$ ). Mezi hladinou vysoce citlivého CRP a CI jsme zaznamenali pozitivní korelaci ( $r=0.504$ ,  $p<0.001$ ). Dále jsme zaznamenali pozitivní korelaci mezi hladinou AT III a CI ( $r=0.279$ ,  $p=0.038$ ), a hladinou faktoru VIII a CI ( $r=0.412$ ,  $p=0.026$ ). Při hodnocení vztahu mezi koagulačními parametry a PAR jsme zaznamenali negativní korelaci mezi hladinou AT III a PAR ( $r=-0.308$ ,  $p=0.039$ ) a pozitivní korelaci mezi t-PA a PAR ( $r=0.373$ ,  $p=0.018$ ).

V podskupině nemocných s PAH asociovanou se systémovými onemocněními pojiva jsme nenalezli významnější závislost mezi vyšetřenými koagulačními parametry a PAMP, CI, PAR.

V podskupině nemocných s PAH asociovanou s vrozenou srdeční vadou jsme zjistili pozitivní korelaci mezi INR a PAMP ( $r=0.527$ ,  $p=0.014$ ) a negativní korelaci mezi hladinou proteinu C a PAMP ( $r=-0.929$ ,  $p=0.003$ ), proteinu S a PAMP ( $r=-0.786$ ,  $p=0.036$ ), mezi hladinou koagulačního faktoru VIII a PAMP ( $r=-0.786$ ,  $p=0.036$ ) a mezi hladinou vWF a PAMP ( $r=-$

0.498,  $p=0.022$ ). Zaznamenali jsme také pozitivní korelaci mezi vysoce senzitivním CRP a CI ( $r=0.454$ ,  $p=0.045$ ) a mezi hladinou vWF a CI ( $r=0.483$ ,  $p=0.027$ ). Korelace mezi INR a CI je negativní ( $r=-0.499$ ,  $p=0.021$ ). Dále jsme prokázali negativní korelaci mezi hladinou proteinu S a PAR ( $r=-0.886$ ,  $p=0.019$ ) a pozitivní korelaci mezi INR a PAR ( $r=0.493$ ,  $p=0.038$ ).

### 6.3. Diskuse

Při vyšetření pacientů s PAH zjišťujeme řadu abnormit v koagulačním systému, které jsou integrální součástí patogenetických změn probíhajících při rozvoji PAH a vedou ve svém důsledku ke vzniku trombotické arteriopatie. Vyšší hladiny CRP a fibrinogenu jsou nespecifickým projevem zánětu, který se na rozvoji PAH rovněž podílí.

Potvrdili jsme absenci deficitu proteinu C a S v populaci nemocných s PAH, nově jsme prokázali významně nižší hladiny dalšího přirozeného inhibitoru koagulace – AT III.

Při srovnání koagulačního profilu u jednotlivých podskupin PAH zjišťujeme zejména u pacientů s PAH asociovanou s vrozenou srdeční vadou vedle ostatních abnormit signifikantně nižší hladinu t-PA. To může vysvětlit výraznější trombogenní potenciál těchto nemocných dokumentovatelný rozvojem in situ vznikajících trombóz i ve velkých plicních cévách.

Analýza závislosti koagulačních parametrů na vybraných hemodynamických parametrech přináší rozporuplné výsledky (negativní korelace hladiny AT III s hemodynamickými parametry a překvapivě negativní korelace mezi PAI a hemodynamickými parametry, ve většině případů absence jakékoli závislosti). Nelze tedy uzavřít, že hemodynamicky závažnější plicní hypertenze je spojena s výraznější koagulační poruchou. Toto zjištění také dokumentuje skutečnost, že závažnost plicní hypertenze nelze popsat pouhými několika parametry centrální hemodynamiky, ale řadou parametrů, které dokumentují stav myokardu pravé komory, jaterní a renální funkce, funkční třídu a funkční zdatnost.

#### 6.4. Závěry

Koagulační profil u pacientů s PAH je charakteristický řadou abnormálních nálezů (nižší hladina přirozených inhibitorů koagulace, vyšší hladina antifosfolipidových protilátek, vyšší hladina vWF a vyšší hladina inhibitorů fibrinolýzy).

U nemocných s PAH asociovanou se systémovými onemocněními pojiva prokazujeme vyšší hladiny CRP a fibrinogenu.

U pacientů s PAH asociovanou s vrozenou srdeční vadou je akcentována porucha fibrinolýzy. Neprokázali jsme jednoznačný vztah mezi koagulační poruchou a hemodynamickou závažností plicní hypertenze charakterizovanou PAMP, CI a PAR.



## 7. Výskyt plicní arteriální hypertenze v ČR

### 7.1. Materiál a metodika

Výskyt PAH v České republice byl hodnocen na souboru všech dospělých pacientů s tímto onemocněním, kteří byli diagnostikováni v ČR před 1.1. 2007 a byli k tomuto datu dispenzarizováni, a dále u nově diagnostikovaných od 1.1. 2007 do 31.12. 2007.

Diagnóza PAH byla stanovena v souladu s aktuálními doporučenými postupy. Za datum diagnózy bylo považováno datum pravostranné srdeční katetrizace. Přítomnost vazoreaktivity byla posuzována při testu akutní plicní vazodilatace s intravenózním syntetickým analogem prostacyklinu. Incidence PAH byla stanovena analýzou případů nově diagnostikovaných během roku 2007. Prevalence PAH byla stanovena analýzou diagnostikovaných případů aktuálně dispenzarizovaných k definovanému datu. Výpočet prevalence a incidence vycházel z počtu 8257780 dospělých obyvatel v České republice ke konci roku 2007. Výpočet byl standardizován na 100 000 dospělých obyvatel.

### 7.2. Výsledky

Do registru bylo zařazeno 191 pacientů s PAH. U 52,3 % pacientů (n=100) byla diagnóza stanovena před 1.1. 2007, 47,7 % pacientů (n=91) bylo diagnostikováno od 1.1. 2007 do 31.12. 2007. V souboru převažovaly ženy (n=125), průměrný věk u žen byl 51,9 roku, u mužů 51,4 roku. Rozdíl ve věku mezi pohlavím nebyl statisticky významný. Nejčastěji diagnostikovaným typem PAH byla idiopatická a hereditární PAH (64,4%), pak následovala PAH asociovaná s vrozenou srdeční vadou (20 %) a se systémovým onemocněním pojiva (11,4 %). Většina pacientů (71,2 %) byla diagnostikována ve funkční třídě NYHA III a IV.

Odhadovaná roční incidence PAH v dospělé české populaci je 1,07 případů na 100 000 obyvatel, u mužů 0,75 na 100 000 dospělých mužů a u žen 1,37 na 100 000 dospělých žen. Odhadovaná prevalence PAH v dospělé české populaci je 2,24 případů na 100 000 obyvatel, u mužů 1,6 na 100 000 a u žen 2,85 na 100 000.

Přežití 12 měsíců bylo ve sledovaném souboru 89 % , 24 měsíců 78% a 30 měsíců 74 % . Nejlepší prognózu měli pacienti s PAH asociovanou s vrozenou srdeční vadou.

### 7.3. Diskuse

Francouzský registr PAH přinesl dosud nejpřesnější epidemiologická data o pacientech s tímto onemocněním. Ostatní publikované registry nezahrnuly buď celé spektrum jednotlivých typů PAH, nebo nebyla diagnóza ve všech případech ověřena invazivním hemodynamickým vyšetřením ve specializovaném centru (skotský registr).

Mezi pacienty postiženými PAH převažují ve všech populacích ženy. Především v souvislosti se zařazením asociovaných forem PAH je výskyt PAH patrný i u nemocných ve vyšším věku. Průměrný věk nemocných ve francouzském registru se pohyboval kolem 50let, naši pacienti jsou průměrně asi o 2 roky starší.

Odhad roční incidence PAH u dospělých ve francouzském registru je 0.24 případu na 100 000 obyvatel, ve skotském registru 0.76 nových případů na 100 000 obyvatel. Odhad prevalence PAH je ve francouzském registru 1.5 případu na 100 000 dospělých obyvatel, ve skotském registru 5.2 případu na 100 000 dospělých obyvatel. Značný rozdíl v odhadu je dán rozdílnou metodikou stanovení diagnózy PAH: zatímco skotský registr čerpá z analýzy hospitalizačních dat a podmínkou zařazení nebylo invazivní hemodynamické vyšetření, ve francouzském registru byla u všech nemocných diagnóza PAH potvrzena katetrizačně. Naše výsledky ukazují vyšší incidenci a prevalenci v dospělé české populaci. Zdánlivě vyšší výskyt PAH v ČR je dán dobrou organizací centralizace péče o tyto nemocné v relativně nevelké zemi.

Přežívání pacientů s nově diagnostikovanou PAH v roce 2007 a léčených moderní specifickou farmakoterapií je velmi nepříznivé. Jednoleté přežívání našich nemocných (89 %) je zcela srovnatelné s přežíváním nově diagnostikovaných pacientů ve francouzském národním registru (89 %). Registry jsou nenahraditelným zdrojem dat o reálném osudu nemocných s PAH. Na rozdíl od hodnocení mortality v otevřených fázích původně zaslepených randomizovaných klinických studií totiž umožňují hodnocení celého vzorku populace od okamžiku stanovení diagnózy a ne pouze selektovaného homogenního vzorku pacientů sledovaných od okamžiku zařazení do klinické studie.

#### 7.4. Závěry

Český registr PAH je spolu s francouzským registrem v Evropě jedinou databází, která umožňuje spolehlivě odhadnout základní epidemiologické parametry. Odhad výskytu onemocnění v ČR je vyšší než ve Francii zřejmě díky jednodušší a také striktnější centralizaci pacientů s PAH. Struktura nemocných zhruba odpovídá struktuře pacientů ve francouzském registru, obdobné je také přežívání pacientů.

## 8. Závěrečné shrnutí

Z výsledků práce vyplývají některé nové závěry pro poznání patofyziologie PAH:

1. Prevalence alely A VNTR-5 tandemové 27 bp repetice genu pro eNOS je hraničně signifikantně vyšší u pacientů s PAH ve srovnání s kontrolami. U nemocných s PAH asociovanou se systémovým onemocněním pojiva je vyšší výskyt genotypu AA ve srovnání s ostatními podskupinami PAH. Vztah polymorfismů Glu298Asp a -786 T/C k PAH jsme neprokázali.

2. U nemocných s PAH jsme ve srovnání s kontrolní populací prokázali nižší hladinu přirozených inhibitorů koagulace, vyšší hladinu antifosfolipidových protilátek, vyšší hladinu vWF a vyšší hladinu inhibitorů fibrinolýzy. U nemocných s PAH asociovanou se systémovými onemocněními byly vyšší hladiny CRP a fibrinogenu. U pacientů s PAH asociovanou s vrozenou srdeční vadou je akcentována porucha fibrinolýzy.

Vztah mezi koagulační poruchou a hemodynamickou závažností plicní hypertenze charakterizovanou PAMP, CI a PAR jsme ve vyšetřovaném souboru nemocných s PAH jednoznačně neprokázali.

V druhé části práce jsou prezentována první přesná data o epidemiologii PAH v České republice. Analyzovali jsme soubor 191 pacientů s PAH, z nichž 47.7 % (n=91) bylo diagnostikováno od 1.1. 2007 do 31.12. 2007 (incidentní případy) a 52.3 % (n=100) bylo diagnostikováno před 1.1. 2007 (prevalentní případy). Mezi nemocnými s PAH převažovaly ženy (n=125). Nejvíce pacientů bylo diagnostikováno ve věku 51-70 let. Nejčastějším typem byla idiopatická a hereditární PAH. Většina pacientů měla v době diagnózy těžkou fixovanou plicní hypertenzi, 71.2 % nemocných bylo diagnostikováno ve funkční třídě NYHA III a IV. Odhadovaná roční incidence PAH v dospělé české populaci je 1.07 případů na 100 000 obyvatel. Prevalence PAH v dospělé české populaci je 2.24 případů na 100 000 obyvatel. Pacienti s PAH nově diagnostikovanou v roce 2007 přežívali při maximální terapii 12 měsíců v 89 %, 24 měsíců v 78 % nemocných a 30 měsíců v 74 %.

## 9. Použitá literatura

1. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009, 30(20), s 2493-537.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al.: Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991, 115: 343-349.
3. Nichols WC, Koller DL, Slovis B et al.: Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 1997, 15:277-80.
4. Morse JH, Jones AC, Barst RJ et al.: Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32. *Circulation* 1997, 95:2603-6.
5. Deng Z, Morse JH, Slager SL et al.: Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000, 67:737-44.
6. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD et al.: Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001, 345:325-34.
7. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E et al.: Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001, 108(8): 1141-50.
8. Hampl V, Weir EK, Archer SL: Endothelium-derived nitric oxide is less important for basal tone regulation in the pulmonary than the renal vessels of adult rat. *J Vasc Med Biol* 1994; 5: 22-30.
9. Yildiz P, Oflaz H, Cine N et al.: Gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase enzyme associated with pulmonary hypertension in patients with COPD. *Respir Med* 2003, 97(12): 1282-88.

10. Li R, Lyn D, Lapu-Bula R et al.: Relationship of endothelial nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide level, endothelial function, and blood pressure in African Americans. *Am J Hypertens* 2004, 17: 560-67.
11. Tanus-Santos JE, Dasai M, Flockgart DA et al.: Effects of ethnicity on the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide variants. *Pharmacogenetics* 2001, 11: 719-25.
12. Wang XL, Sim AS, Badenhop RF et al.: A smoking dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Nat Med* 1996, 2: 41-45.
13. Ahsan A, Mohd G, Norboo T et al.: Heterozygotes of NOS3 polymorphism contribute to reduced nitrogen oxides on high-altitude pulmonary edema. *Chest* 2006, 130: 1511-19.
14. Sandrim VC, Coelho EB, Nobre F et al.: Susceptible and protective eNOS haplotypes in hypertensive black and white subjects. *Atherosclerosis* 2006, 186: 428-32.
15. Tesauro M, Thompson WC, Rogliani P et al.: Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary diseases: cleavage of proteins with aspartate vs. glutamate at position 298. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97(6): 2832-35.
16. Hibi K, Ishigami T, Tamura T et al.: Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension* 1998, 32: 521-26
17. Elbaz A, Poirier O, Moulin T et al.: Association between Glu298Asp polymorphism in the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene and brain infarction: The GENIC investigators. *Stroke* 2000, 31: 1634-39.
18. Loukanov T, Hoss K, Tonchev P et al.: Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (Glu298Asp) and acute pulmonary hypertension post cardiopulmonary bypass in children with congenital cardiac diseases. *Cardiol Young* 2010, 10: 1-9.
19. Miyamoto Y, Saito Y, Nakayama M et al.: Replication protein A1 reduces transcription reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a 786T/C mutation associated with coronary spastic angina. *Hum Mol Genet* 2000, 9(18): 2629-37.
20. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW et al.: Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 1925-1932.

21. Christman BW, McPherson CD, Newman JH et al.: An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992, 327: 70-75.
22. Nishida M, Eshiro K, Okada Y et al.: Roles of endothelin ETA and ETB receptors in the pathogenesis of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004, 44: 187-91.
23. Yuan JJ, Aldinger AM, Juhaszova M et al. Dysfunctional voltage-gated K<sup>+</sup> channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998, 98: 1400-1406.
24. Yanai-Landau H, Amital H, Bar-Dayan Y et al.: Autoimmune aspects of primary pulmonary hypertension. *Pathobiology* 1995, 63: 71-75
25. Chaouat A, Weitzenblum E, Higenbottam T: The role of thrombosis in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1996, 9: 356-363.
26. Edwards BS, Weir EK, Edwards WD et al.: Coexistent pulmonary and portal hypertension: morphologic and clinical features. *J Am Coll Cardiol* 1987, 10(6): 1233-8
27. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al.: The „primary“ antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine* 1989, 68: 366-74.
28. Chaouat A, Weitzenblum E, Higenbottam T: The role of thrombosis in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1996, 9: 356-63
29. Lopes AAB, Maeda NY: Abnormal degradation of von Willebrand factor main subunit in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1995, 8: 530-36.
30. Christ G, Graf S, Huber-Beckmann R et al.: Impairment of the plasmin activation system in primary pulmonary hypertension: evidence for gender differences. *Thromb Haemost* 2001, 86(2): 557-62
31. Wolf M, Boyer-Nedumann C, Parent F et al.: Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000, 15: 395-99.
32. Simonneau G, Fartoukh M, Sitbon O et al.: Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramines derivatives. *Chest* 1998, 114: Suppl 3: 195S-199S.
33. HIV-1 Nef is associated with complex pulmonary vascular lesions in SHIV-nef-infected macaques. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174: 437-445.

34. Saleemi S: Portopulmonary hypertension. *An Thorac Med* 2010, 5: 5-9.
35. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al.: Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987, 107: 216-223.
36. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al.: Pulmonary arterial hypertension in France. Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173: 1023-1030.
37. Mukerjee D, St George D, Coleiro B et al.: Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: an application of registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003, 62: 10888-93
38. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L et al.: Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005, 52: 3792-3800.
39. Jansa P, Susa Z, Aschermann M: Centrum primární plicní hypertenze-naše první zkušenosti. *Cor Vasa* 2000, 42(10), s. 516-517
40. Park KW, You KH, Chae IH et al. Association of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene polymorphism with acute coronary syndrome in Koreans. *Heart* 2004, 90: 282-285.
41. Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. *Circulation* 1999, 100: 1515-1520.
42. Hingorani AD, Jia H, Stevens PA et al. A common variant in exon 7 of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene. *Clin Sci* 1995, 88: 21P.
43. Hind CRH, Pepys MB. The role of serum C-reactive (CRP) measurement in clinical practice. *Int Med* 1984; 5:112-51.
44. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Plasma concentration of C-Reactive Protein and risk of developing peripheral vascular Disease. *Circulation* 1998; 97:425-8.
45. Chenillot O, Henny J, Steinmetz J et al. High sensitivity C-reactive protein: biological variations and reference limits. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38:1003-11.
46. Quarck R, Nawrot T, Meyns B et al. C-reactive protein: A new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53 (14): 1211-1218.



47. Cook, NS, Ubben, D. Fibrinogen as a Major Risk Factor in Cardiovascular Disease. *TiPS* 1990, 11: 444-451.
48. Ellis DR, Eaton AS, Plank MC et al. A comparative evaluation of ELISAs for D Dimer analysis and related fibrin(ogen) degradation products: *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993 (4): 537-49.
49. Kiatchoosakun S, Ungkasekvinai W, Wonvipaporn C et al. D-dimer and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *J Med Assoc Thai* 2007 90(10): 2024-9.
50. Hathaway WE: Clinical aspects of antithrombin III deficiency. *Seminars in Hematology* 1991, 28 (1): 19-23.
51. Sturk A, Morrien-Salomons WM, Huisman MV et al. Analytical and clinical evaluation of commercial protein C assays. *Clin Chem Acta* 1987, 165: 263-270.
52. D'Angelo A, Vigano D'Angelo S, Esmon CT et al. Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, liver disease and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest* 1988; 81: 1445-1454.
53. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with partial deficiency of protein S, *N Engl J Med* 1984; 311: 1522-15428.
54. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK et al. Von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension, *Chest* 2005, 128: 2355–2362
55. Harris, EN. Evaluation of the anti-cardiolipin antibody test: report of an International Workshop held 4 April 1986. *Clin. Exp. Immunol.* 1987; 68: 215 - 222.
56. Assous N, Allanore Y, Batteux F et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury. *Clin Exp Rheumatol.* 2005, 23(2):199-204.
57. Wiman B. The role of the fibrinolytic system in deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med* 1985, 105: 265-270.
58. Ridker PM Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993, 341: 1165-1168.
59. Fujii S. PAI-1 in thrombosis and arteriosclerosis. *Fibrinolysis and Proteolysis* 1997, 11: 137-140.

60. Smith FB, Lee AJ, Rumley A et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor and risk of peripheral arterial disease. *Artherosclerosis*, 1995, 115: 35-43.
61. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonaryhypertension: I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951, 11:686–705
62. Fuster V, Steele PM, Edwards WD et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984, 70(4): 580-7.
63. Abenheim L , Moride Y , Brenot F et al. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group . Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension . *N Engl J Med* . 1996 , 335 ( 9 ): 609 - 616 .
64. Abenheim L, Higenbottam T, Rich S et al. International primary pulmonary hypertension study 26. *Br Heart J* 1994, 71 (3): 303
65. Tueller C, Stricker H, Soccia P et al. Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry. *Swiss Med Wkly* 2008, 138 (25-26): 379-384.
66. Peacock AJ , Murphy NF , McMurray JJ et al . An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension . *Eur Respir J* . 2007, 30 (1): 104 - 109 .
67. Thenappan T , Shah SJ , Rich S et al. A USA based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J* 2007, 30 ( 6 ): 1103 - 1110 .
68. Jing ZC , Xu XQ , Han ZY et al . Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension . *Chest* . 2007, 132 ( 2 ): 373 - 379 .
69. McGoon MD , Krichman A , Farber HW et al . Design of the REVEAL registry for US patients with pulmonary arterial hypertension . *Mayo Clin Proc* 2008, 83 ( 8 ): 923 - 931.
70. Jansa P, Lindner J, Aschermann M et al. Zkušenosti s centralizací nemocných s plicní hypertenzí v České republice. *Lek Obz* 2005, 54(7): 316-322.
71. Zvárová J, Malý M. *Statistické metody v epidemiologii*. 2003, Nakladatelství Karolinum, Praha.

## 10. Seznam publikací in extenso

### 10.1. Publikace, které jsou podkladem dizertace

#### S IF

Jansa P, Hrachovinova I, Ambroz D et al: Effect of warfarin anticoagulation on thrombin generation in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Bratisl Lek Listy. 2010;111: 595-598. **(IF 0.345)**

Jansa P, Becvar R, Ambroz D et al. Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Systemic Sclerosis in the Czech Republic. Clinical Rheumatology, accepted. **(IF 1.687)**

#### Bez IF

Jansa P, Susa Z, Aschermann M: Centrum primární plicní hypertenze-naše první zkušenosti. Cor Vasa 2000, 42(10), s. 516-517

Jansa P, Lindner J, Aschermann M, Paleček T, Škvařilová M, Horák J, Bečvář R, Tegzová D, Heller S, Kovařík A, Ambrož D, Kunstýř J, Linhart A: Zkušenosti s centralizací nemocných s plicní hypertenzí v České republice. Lek Obz 2005, 54(7): s. 316-322

Lindner J, Jansa P, Salaj P et al: Thrombophilia and pulmonary endarterectomy. Prague Med Rep. 2009;110(1):51-9.

## 10.2. Publikace bez vztahu k tématu dizertace

### **S IF**

Lindner J, Jansa P, Kunstyr J, Mayer E, Blaha J, Palecek T, Aschermann M, Grus T, Ambroz D, Tosovsky J, Vitkova I: Implementation of a new programme for the surgical treatment of CTEPH in the Czech Republic – pulmonary endarterectomy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006, 54: 528-531. **(IF 3.608)**

Jansa P, Aschermann M, Ambroz D, Linhart A: Pulmonary arterial hypertension – the challenge in diagnosis and treatment. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23 (Suppl 2), s. S3-S9. **(IF 2.609)**

Palecek T, Jansa P, Ambroz D, Hlubocka Z, Horak J, Skvarilova M, Aschermann M, Linhart A: Pulmonary artery pulsatility indexes in differentiating chronic pulmonary thromboembolism from pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23 (Suppl 2), s. S35-S41. **(IF 2.609)**

Galie N, Rubin LJ, Hoeper MM, Jansa P et al: Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008, 371: 2093-100. **(IF 33.63)**

Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 16;52(25):2127-34. **(IF 14.229)**

Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schaefer HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova et al: Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009, 33(2):325-31. **(IF 5.922)**

Lindner J, Maruna P, Kunstyr J, Jansa P et al: Hemodynamic instability after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension correlates with cytokine network hyperstimulation. *Eur Surg Res.* 2009;43(1):39-46. **(IF 1.5)**

Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischnig AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM: Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009 Feb;33(2):325-31. **(IF 5.922)**

Kunstyr J, Klein A, Lindner J, Rubes D, Blaha J, Jansa P, Lips M, Ambroz D, Stritesky M: Use of high-thoracic epidural analgesia in pulmonary endarterectomy: a randomized feasibility study. *Heart Surg Forum.* 2008;11(4):E202-8. **(IF 0.63)**

Belohlavek J, Rohn V, Jansa P et al.: Veno-arterial ECMO in severe acute right ventricular failure with pulmonary obstructive hemodynamic pattern. *J Invasive Cardiol.* 2010, 22(8):365-9. **(IF 0.259)**

Jansa P, Ambroz D, Maresova J et al: Pulmonary arterial hypertension-contemporary management strategy. *Bratisl Lek Listy.* 2009;110:603-8. **(IF 0.345)**

Palecek T, Jansa P, Ambroz D et al. Are pulmonary artery pulsatility indexes able to differentiate chronic pulmonary thromboembolism from pulmonary arterial hypertension? An echocardiographic and catheterization study. *Heart Vessels.* 2011;26(2):176-82. **(IF 1.882)**

Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81 (IF 14.429)

### **Bez IF**

Mikulová L, Lukáš M, Mandys V, Šváb J, Jansa P, Homolka J: Střevní tuberkulóza napodobující Crohnovu nemoc. *Endoskopie* 1997, 6, s. 24-26

Homolka J, Jansa P: Plicní alveolární proteinóza-literární přehled. *Stud Pneumol Phthiseol* 1998, 58(4), s. 147-149

Homolka J, Jansa P, Stříteský M, Vaněk I: První úspěšná léčebná plicní laváž u plicní alveolární proteinózy v České republice. *Časopis lékařů českých* 2001, 140(13), s. 406-408

Jansa P, Stříteský M, Homolka J: Plicní alveolární proteinóza a její léčba celkovou plicní laváží v ČR. *Vnitřní lékařství* 2002, 48(1), s. 34-37

Jansa P: *Cor pulmonale*. Triton, Praha, 2002, 184s, ISBN 80-7254-251-6

Susa Z, Jansa P: *Plicní hypertenze*. Triton, Praha, 2002, 116s, ISBN 80-7254-256-7

Jansa P, Susa Z, Aschemann M, Špundová H, Šídová M: Primární plicní hypertenze. *Zdravotnické noviny* 2002, 51(42), příloha *Lékařské listy*, s. 28-29

Špundová H, Jansa P, Šídová M: Plicní hypertenze. *Zdravotnické noviny* 2002, 51(42), příloha *Lékařské listy*, s. 27-28

Šídová M, Jansa P, Špundová H: Antikoagulační léčba u plicní hypertenze. Zdravotnické noviny 2002, 51(42), příloha Lékařské listy, s. 30-30

Jansa P, Susa Z, Aschermann M, Špundová H, Šídová M: Současné možnosti léčby primární plicní hypertenze v ČR – jsou srovnatelné se světem? Cor Vasa 2002, 44(12), s. 542-543

Jansa P: Bude léčba beraprostem konečně optimálním řešením pro pacienty s plicní arteriální hypertenzí? J Am Coll Cardiol – české vydání 2002, 4(4), s. 318-319

Jansa P, Aschermann M, Linhart A: Primární plicní hypertenze. Target-MD s.r.o., Praha, 2003, 21s, ISBN 80-239-0571-6

Jansa P: Co nového v problematice plicní hypertenze? Cor Vasa 2003, 45(7-8), s. 406-408

Jansa P, Linhart A, Susa Z, Aschermann M: Plicní arteriální hypertenze. Postgraduální medicína 2003, 5(7), s. 703-709

Hlaváčková D, Jansa P: Psychosociální pomoc a výzkum její potřeby v oblastech postižených záplavami. Urgentní medicína 2003, 3, s. 34-36

Bělohávek J, Linhart A, Jansa P, Semrád M: Mobilní útvar v pravé síni u nemocné s těžkou plicní hypertenzí. Cor Vasa 2004, 46(1): s. 13-13

Jansa P, Aschermann M, Riedel M, Pařko P, Susa Z: Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní arteriální hypertenze v ČR. Cor Vasa 2004, 46(3): Kardio, s. K35-K44

Jansa P, Horák J, Endrys J, Sládková H, Aschermann M: Perkutánní balónková atriální septostomie v léčbě plicní arteriální hypertenze. Kazuistiky v pneumologii 2004, 1(1), s. 8-11

Sládková H, Jansa P, Susa Z, Aschermann M: Patofyziologie a klasifikace plicní hypertenze. Vnitřní lékařství 2004, 50 (9): s. 685-688

Jansa P, Sládková H, Susa Z, Aschermann M: Současné možnosti diagnostiky a léčby plicní hypertenze v České republice. Vnitřní lékařství 2004, 50 (9): s. 689-694

Jansa P, Aschermann M, Riedel M, Pařko P, Susa Z: Doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní arteriální hypertenze v ČR. Vnitřní lékařství 2004, 50 (9): s. 698-708

Lindner J, Jansa P, Kunstýř J, Mayer E, Grus T, Keller S, Paleček T, Linhart A, Aschermann M, Tošovský J: Naše první zkušenosti s plicní endarterektomií pro chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi. Cor Vasa 2004, 46(11): s. 552-555.

Sládková H, Susa Z, Jansa P, Aschermann M, Pšenička M, Jindra A, Jáchymová M: Nové poznatky o endotelinu-1 a atriálním natriuretickém faktoru u plicní hypertenze. Cor Vasa 2005, 47(1): s. 22-24.

Kunstýř J, Lindner J, Jansa P, Mayer E, Kotulák T, Lipš M, Bláha J, Rubeš D, Matias M, Střítecký M: První endarterektomie arteria pulmonalis v ČR – kazuistika. Anest. intenziv. Med. 2005, 16(2): s. 101-104.

Aschermann M, Jansa P: Klasifikace plicní hypertenze. Kardioforum 2005, 3(1): s. 5-7

Jansa P, Sedláček K: Patofyziologie a genetika plicní arteriální hypertenze. Kardioforum 2005, 3(1): s. 8-10

Sládková H, Jansa P, Aschermann M: Diferenciální diagnostika plicní hypertenze. Kardioforum 2005, 3(1): s. 24-26



Linhart A, Jansa P, Aschermann M: Klinické studie léků u plicní arteriální hypertenze. Kardioforum 2005, 3(1): s. 27-31

Jansa P, Aschermann M: Farmakoterapie plicní arteriální hypertenze. Kardioforum 2005, 3(1): s. 32-24

Bělohávek J, Škulec R, Kovárník T, Jansa P, Linhart A, Aschermann M: Protrahovaná neinvazivní umělá plicní ventilace u pacienta s těžkou plicní hypertenzí: kazuistika. Kardioforum 2005, 3(1): s. 40-43

Aschermann M, Jansa P, Škvařilová M: Plicní arteriální hypertenze – nové poznatky o genetice onemocnění. Cor Vasa 2005, 47(3): s. 100-104

Jansa P, Škvařilová M, Linhart A, Aschermann M: Plicní hypertenze. Medicína po promoci 2005, 6(4): s. 73-77

Jansa P, Škvařilová M, Linhart A, Aschermann: Farmakoterapie plicní arteriální hypertenze. Remedia 2005, 15(2): s. 136-145

Riedl M, Widimský J, Susa Z, Jansa P: Onemocnění plicní cirkulace. Kapitola 25 v : Aschermann et al.: Kardiologie, Galén Praha, 2004, s. 947-1030, ISBN 80-7262-290-0

Jansa P, Lindner J, Paleček T, Škvařilová M, Horák J, Bečvář R, Tezová D, Heller S, Kovařík A, Ambrož D, Kunstýř J, Linhart A, Aschermann M: Léčba nemocných s plicní hypertenzí. Kardiologie pro praktické lékaře – příloha Postgraduální medicína 2005, 7(3): s. 59-65

Paleček T, Linhart A, Jansa P, Lubanda JC, Bělohávek J, Humhal J, Susa Z, Aschermann M: Takotsubo kardiomyopatie: popis případu a přehled literatury. Čas . Lék. čes. 2005, 144: s. 405-408

Jansa P, Aschermann M, Lindner J, Škvařilová M, Paleček T, Bečvář R, Tezová D, Kunstýř J, Ambrož D, Linhart A: Současné možnosti léčby plicní arteriální hypertenze a chronické tromboembolické plicní hypertenze. Kapitoly z kardiologie 2005, 7(3): s. 102-107

Jansa P, Lindner J, Mayer E, Paleček T, Aschermann M, Linhart A, Tošovský J: Endarterektomie plicnice v léčbě chronické tromboembolické plicní hypertenze. Kazuistiky v pneumologii 2005, 2(3): s. 21-24

Škvařilová M, Jansa P, Paleček T, Horák J, Šimek S, Aschermann M: Aneurysma arterie pulmonalis u nemocné s idiopatickou plicní arteriální hypertenzí. Kazuistiky v pneumologii 2005, 2(4): s. 11-16

Jansa P, Aschermann M, Lindner J, Paleček T, Ambrož D, Linhart A: Současné možnosti diagnostiky a léčby chronické plicní hypertenze. Čas . Lék. čes. 2006, 145: s. 264-268

Lindner J, Jansa P, Kunstýř J, Bláha J, Grus T, Mlejnský F, Heller S, Škvařilová M, Ambrož D, Tošovský J, Aschermann M, Linhart A, Křivánek J, Vítková I, Stříteský M: Endarterektomie plicních tepen – chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze. Čas . Lék. čes. 2006, 145: s. 307-312

Jansa P, Aschermann M, Ambrož D, Bečvář R, Tezová D, Linhart A: Plicní arteriální hypertenze u systémových onemocnění pojiva. Rheumatologia 2006, 20(1): s 13-18

Bečvář R, Štork J, Jansa P: Nové trendy v diagnostice a léčbě systémové sklerodermie. Vnitřní lékařství 2006, 52: 712-7

Jansa P: Plicní arteriální hypertenze u vrozených srdečních vad. Interní Med. 2006, 6, s 266-269.

Jansa P: Treprostinil, stabilní analog prostacyklinu v terapii plicní arteriální hypertenze. *Remedia*, 2006, 16, s 113-115.

Jansa P, Ambrož D, Paleček T, Marešová J, Lindner J, Aschermann M, Linhart A: Chronická plicní hypertenze. *Lékařské listy* 2007, 7, s 23-27.

Jansa P, Aschermann M, Linhart A: Antagonisté receptorů pro endotelin v léčbě plicní arteriální hypertenze. *Remedia*, 2007, 17, s 270-273.

Aschermann M, Jansa P, Ambrož, Linhart A: Chronické pravostranné srdeční selhání – patofyziologie. *Srdeční selhání – mimořádná příloha Postgraduální medicíny*, 2007, s 6-10.

Jansa P, Aschermann M, Ambrož D, Marešová J, Poláček P, Linhart A: Chronické pravostranné srdeční selhání – klinický obraz a léčba. *Srdeční selhání – mimořádná příloha Postgraduální medicíny*, 2007, s 16-20.

Bělohávek J, Aschermann M, Jansa P, Linhart A: Akutní pravostranné srdeční selhání s důrazem na problematiku kriticky nemocných. *Srdeční selhání – mimořádná příloha Postgraduální medicíny*, 2007, s 34-38.

Jansa P, Ambrož D, Marešová J, Jelínková L, Poláček P, Paleček T, Aschermann M, Linhart A: Dlouhodobé zkušenosti s infuzní léčbou treprostinilem u nemocných s plicní arteriální hypertenzí v České republice. *Vnitřní Lék*, 2007, 53(4): 333-337.

Jansa P: Plicní cirkulace – staré téma s novými terapeutickými možnostmi. *Stud Pneumol Phthiseol* 2008, 68 (4): 135-136

Poláček P, Jansa P: Využití zobrazovacích metod v diagnostice plicního oběhu. *Stud Pneumol Phthiseol* 2008, 68 (4): 137-142

Skalická H, Jansa P, Paleček T, Ambriž D, Aschermann A, Linhart A: Levostranný pleurální výpotek u nemocného s plicní arteriální hypertenzí – diferenciální diagnostika. *Stud Pneumol Phthiseol* 2008, 68 (4): 143-146

Ambrož D, Pretl M, Šonka K, Jansa P, Paleček T, Linhart A: Obstrukční spánková apnoe a těžká plicní hypertenze. *Stud Pneumol Phthiseol* 2008, 68 (4): 147-150

Jansa P, Aschermann M, Linhart A: Prostanoidy v léčbě plicní arteriální hypertenze. *Remedia* 2008, 18: 31-34

Jansa P. Plicní hypertenze v mezioborovém pohledu. *Alergie* 2008, Supplementum 1: 98-102

Jansa P, Ambrož D, Paleček T, Poláček P, Marešová J, Jelínková L, Aschermann M, Linhart A: Plicní arteriální hypertenze. *Kardiol Rev* 2007, 9(3): 145-153

Marešová J, Jansa P, Ambrož D, Poláček P, Jelínková L, Aschermann M, Linhart A: Kombinační léčba epoprostenolem a sildenafilem u pacientky s těžkou plicní arteriální hypertenzí. *Cor Vasa* 2008, 50 (7-8): 299-303

Jansa P, Lindner J, Ambroz D et al: Contemporary methods in the treatment of chronic pulmonary hypertension. *Cas Lek Cesk.* 2009;148(2):59-64.

Lindner J, Jansa P: Chronická tromboembolická plicní hypertenze, endarterektomie plicních tepen. *Maxdorf* 2009, stran 152, ISBN 978-80-7345-181-3

Jansa P: Pulmonary hypertension – unusual complication of the bacterial overgrowth syndrome. *Vnitr Lek* 2010, 56(6): 486-7

Jansa P: Ambrisentan v léčbě plicní arteriální hypertenze. *Remedia* 2009, 19: 233-235.

Jansa P, Ambroz D, Polacek P et al: Plicní arteriální hypertenze. *Intervenční a akutní kardiologie* 2009, 8(2): 81-86.

Jansa P, Ambroz D, Polacek P et al: Plicní arteriální hypertenze. *Cor et Vasa* 2009, 51(7-8): 455-461.

Jansa P, Ambroz D, Polacek P et al: Plicní arteriální hypertenze. *Kardiologická revue* 2009, 11(4): 166-169.

Jansa P. Současný stav a perspektivy farmakoterapie plicní arteriální hypertenze. *Vask. med.*, 2011, 3 (3): 118-122

Jansa P, Popelova J, Al-Hiti H et al. Chronická plicní hypertenze. Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti, 2010. *Cor Vasa* 2011;53(3): 169-182

Jansa P. Chronická plicní hypertenze. In *Interna*. 1. vydání, Praha, Triton, 2010. kapitola 4, 133-139.

Jansa P. , Aschermann M. Onemocnění plicního oběhu. In *Vnitřní lékařství*. 4. přepracované a doplněná vydání, Praha, Galen, Karolinum, 2011, kapitola 4, 310-317.

Jansa P., Lindner J., Widimský J. Chronická tromboembolická plicní hypertenze. In *Akutní plicní embolie a žilní trombóza*. 3. rozšířené a přepracované vydání, Praha, Triton, 2011, kapitola 12, 249-272.

Jansa P. Onemocnění plicního oběhu. In *Pneumologie*. 2. vydání, Praha, Maxdorf Jessenius, 2011, kapitola IX, 351-360.