

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**



**Prognostické faktory chirurgické léčby  
chronické tromboembolické plicní hypertenze**

**Autoreferát disertační práce**

**MUDr. Matůš Nižnanský**

Praha, 2022

## **Doktorské studijní programy v biomedicině**

*Univerzita Karlova v Praze*

Obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.

Školící pracoviště: II.chirurgická klinika - klinika  
kardiovaskulární chirurgie VFN a 1. LF UK

Školitel: prof. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.

Konzultant: prof. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D.

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 UK v Praze.

# Obsah

Obsah	2
Souhrn	3
Summary	4
1. Úvod	5
2. Hypotézy práce	7
3. Cíle práce	7
4. Metodika a výsledky	8
4.1. Role CT angiografie plicních tepen v predikci reziduální plicní hypertenze po PEA	8
4.2. Srovnání chirurgických klasifikací v predikci reziduální plicní hypertenze u pacientů po PEA	12
5. Diskuze	15
6. Závěr	17
7. Literatura	18
8. Vlastní publikační aktivita	19

## Souhrn

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je onemocnění charakterizované vzestupem tlaku v plicním řečišti na podkladě intraluminálně organizovaných trombů, stenóz a uzávěrů jednotlivých větví plicnice a periferní cévní remodelace. Jedná se o chronickou komplikaci akutní plicní embolie. Metodou volby v léčbě pacientů s CTEPH je chirurgická endarterektomie plicnice (PEA), výkon prováděný v hluboké hypotermii, v cirkulační zástavě. I přes vysokou efektivitu PEA je část pacientů, u kterých i po PEA přetrvává zvýšený tlak v plicním řečišti. Incidence reziduální plicní hypertenze (RPH) se uvádí v rozmezí 16-51 %. Tato skutečnost vede ke snaze o nalezení nástrojů k predikci výskytu RPH po PEA.

Cílem práce bylo ověřit možnost predikce klinického a hemodynamického vývoje po PEA na základě analýzy předoperační CT angiografie plicnice (CTPA) a na základě peroperační klasifikace odstraněného endarteria (dle Jamiesona a dle UCSD).

V práci jsme prokázali, že parametry z měření v obrazech z předoperační CTPA je možné použít k predikci RPH po PEA. Zjistili jsme, že nejlepším prediktorem je aortopulmonální index, poměr velikosti průměru ascendentní (Ao), či descendentní aorty (DAo) a průměru kmene plicnice (PA), pomocí kterého je možné predikovat přítomnost RPH po PEA a také efekt PEA charakterizovaný poklesem systolického tlaku v plicnici (PASP). Zjistili jsme, že nižší hodnota aortopulmonálního indexu ( $\leq 0,88$  pro Ao/PA a  $\leq 0,64$  pro DAo/PA) predikuje lepší výsledek PEA.

Dále jsme prokázali že obě v klinické praxi používané chirurgické klasifikace odstraněného endarteria mají prediktivní hodnotu ve vztahu k hemodynamickým a klinickým pooperačním parametrům. Zjistili jsme, že každá z uvedených klasifikací je lepším prediktorem pro určité sledované parametry. Jamiesonova klasifikace pro predikci PASP a středního tlaku v plicnici (PAMP), UCSD klasifikace pro predikci plicní vaskulární rezistence (PVR), pooperačního krvácení do dýchacích cest, časně nemocniční mortality a dlouhodobého přežití pacientů. Při analýze kumulativní prediktivní hodnoty obou klasifikací se nepotvrdila superiorita žádné z nich. Klinická aplikace prediktivní hodnoty těchto klasifikací je předmětem dalšího výzkumu.

## Summary

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a disease characterized by increased pulmonary artery pressure. It is caused by intraluminal thrombi organisation, stenoses and occlusions of pulmonary artery and peripheral vascular remodeling. It is a chronic complication of acute pulmonary embolism. The treatment of choice is pulmonary endarterectomy (PEA), a procedure performed in deep hypothermic cardiac arrest.

Despite the high effectivity of PEA, there is a number of patients, whose pulmonary arterial pressure remains high. Incidence of residual pulmonary hypertension (RPH) is between 16 and 51 %. This leads to a pursuit of finding possible tools to predict residual pulmonary hypertension after PEA.

The aim of this work was to evaluate the possibility of prediction of clinical and hemodynamic outcome after PEA by using analysis of preoperative CT pulmonary angiography (CTPA) and by using peroperative classification of pulmonary endarterium (according to Jamieson and UCSD).

We have proven that parameters measured in preoperative CTPA images can be used for prediction of RPH after PEA. We have found out that the best predictor is the aortopulmonary index, the ratio between the diameter of ascending (Ao) or descending (DAo) aorta and the diameter of main pulmonary artery (PA). It can be used for prediction of RPH after PEA and also for the prediction of the effect of PEA characterised by the pulmonary artery systolic pressure (PASP) decrease. We have also found out that the lower value of aortopulmonary index ( $\leq 0,88$  for Ao/PA and  $\leq 0,64$  for DAo/PA) is associated with a better result of PEA.

We have proven that both classifications of pulmonary endarterium have predictive value regarding postoperative hemodynamic and clinical parameters. We found out that each of them is a better predictor for some parameters. Jamieson's classification for prediction of PASP and pulmonary artery mean pressure (PAMP), UCSD classification for pulmonary vascular resistance (PVR), postoperative endobronchial bleeding, early hospital mortality and long-term survival. The analysis of cumulative predictive value did not prove the superiority of any of them. The clinical application of predictive values of these classifications is a matter of further research.

# 1. Úvod

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je onemocněním charakterizované vzestupem tlaku v plicním řečišti na podkladě intraluminálně organizovaných trombů, stenóz a uzávěrů jednotlivých větví plicnice a periferní cévní remodelace. Jedná se o chronickou komplikaci akutní plicní embolie. Důsledkem obstrukce plicnice je vzestup plicní vaskulární rezistence (PVR) vedoucí k zatížení pravé komory srdeční a k pravostrannému srdečnímu selhání <sup>1</sup>. Metodou volby v léčbě pacientů s CTEPH je chirurgická endarterektomie plicnice (PEA), výkon prováděný v hluboké hypotermii, v cirkulační zástavě <sup>2</sup>. Pacienti s periferním typem postižení, u nichž nález není operabilní, a zároveň pacienti po PEA s reziduální plicní hypertenzí, jsou indikováni k balónkové plicní angioplastice (BPA) a ke specifické vasodilatační terapii. V indikovaných případech lze uvažovat o transplantaci plic.

I přes vysokou efektivitu PEA je nemalá část pacientů, u kterých i po PEA přetrvává zvýšený tlak v plicním řečišti, který hraje klíčovou roli v pooperační mortalitě a morbiditě. Incidence reziduální plicní hypertenze (RPH) se uvádí v rozmezí 16-51 % <sup>3,4</sup>. Tato skutečnost vede ke snaze o nalezení nástrojů k predikci výskytu RPH po PEA. Ty mohou hrát důležitou roli v indikační rozvaze u hraničních pacientů (jak z pohledu splnění indikačních kritérií, tak z pohledu únosnosti rizika operace) a také může vést k přesnějšímu pooperačnímu sledování rizikových pacientů s cílem časného odhalení přítomnosti RPH a její terapie.

V klinické praxi již existuje několik metod, které je možné k predikci RPH použít, nicméně ty jsou buďto invazivní (analýza tlakové křivky v plicnici, či křivky tlaku v zaklínění, vasodilatační testy) anebo nejsou dostatečně přesné (echokardiografie).

Bylo publikováno již vícero prací, které se zabývaly predikcí hemodynamického zlepšení pacientů s CTEPH po PEA na základě neinvazivních zobrazovacích metod. Práce holandských autorů vyhodnotila jako jediný nezávislý prediktor zlepšení hemodynamických parametrů po PEA velikost průměru kmene plicnice indexovanou na povrch těla (BSA) <sup>5</sup>. Tým profesora Shaferse zjistil, že předoperačně změřená velikost průměru kmene plicnice a hodnota tohoto rozměru indexovaná na velikost průměru ascendentní aorty koreluje s předoperační hodnotou středního tlaku

v plicnici (PAMP). Zároveň, pooperačně změřená hodnota PVR negativně koreluje s přítomností a rozsahem centrálně uložených trombů v plicním řečišti a s dilatací bronchiálních tepen, která byla pozorována v předoperačních CT obrazech <sup>6</sup>.

Asi nejkomplexnější radiologickou studií zaměřenou na RPH po PEA je práce italských autorů, v které byl navržen nový skórovací systém, zahrnující distribuci postižení plicních tepen, velikost kmene plicnice, přítomnost mozaikové perfuze a stupeň trikuspidální regurgitace. Limitací studie, nicméně, je fakt, že PEA podstoupila pouze méně než polovina pacientů zařazených do studijní kohorty <sup>7</sup>.

Rozdílly ve výsledcích PEA v závislosti od lokalizace a typu postižení plicního řečiště vedly k vytvoření chirurgické klasifikace, pomocí které by byl operující chirurg schopný popsat materiál odstraněný z plicních tepen. Profesorem Jamiesonem byla navržena klasifikace rozdělující odstraněné endarterium na 4 typy na základě lokalizace a druhu postižení <sup>8</sup>. Typ 1 označuje přítomnost čerstvého trombu v hlavních nebo lobárních větvích plicnice, typ 2 ztluštění intimy a fibrózu s nebo bez organizace trombu proximálně od segmentárních větví plicnice, typ 3 ztluštění intimy a fibrózu s nebo bez organizace trombu v segmentárních větvích plicnice a distálně od nich a typ 4 distální mikroskopickou arteriální vaskulopatii, bez přítomnosti známek tromboembolické nemoci v operačním poli, tedy inoperabilní nález.

S postupným zlepšením chirurgické techniky se rozšířila i možnost operovat pacienty s postižením lokalizovaným na úrovni segmentárních a subsegmentárních větví. Obě tyto lokality nicméně spadají pod typ 3 Jamiesonovy klasifikace a není tedy možné je od sebe odlišit. Z důvodu možnosti odlišit pacienty se subsegmentárním typem postižení byla profesorem Madanim, navržena v roce 2014 nová chirurgická klasifikace, která endarterium klasifikuje čistě na základě anatomické lokalizace <sup>9</sup>. Level 0 označuje nepřítomnost viditelného postižení. Level I lokalizuje postižení v úrovni kmene plicnice (podtyp IC označuje kompletní tepenný uzávěr jednoho z plicních křídel), Level II na úrovni lobárních větví, Level III na úrovni segmentárních větví a Level IV na úrovni subsegmentárních větví plicních tepen.

## 2. Hypotézy práce

- Velikost kmene plicnice a hlavních větví plicnice koreluje s rizikem RPH po PEA.
- Na základě měření rozměrů velikosti kmene plicnice, hlavních větví plicnice a jejich indexů v obrazech z CTPA je možné predikovat RPH po PEA a je možné kvantitativně stanovit hranice pro diferenciaci jejího rizika a závažnosti.
- Takto zjištěné mezní hodnoty pro predikci RPH je možné implementovat mezi indikační kritéria chirurgické léčby CTEPH.
- Na základě peroperační klasifikace odstraněného plicního endarteria je možné predikovat vývoj hemodynamických a klinických parametrů u pacientů po PEA.

## 3. Cíle práce

- Připravit protokol měření velikosti kmene plicnice, hlavních větví plicnice a výpočtu jejich indexů v obrazech z předoperační CTPA.
- Provést analýzu korelace mezi velikostí kmene plicnice, hlavních větví plicnice a jejich indexů v obrazech z předoperační CTPA a rizikem RPH po PEA.
- Definovat hranice velikosti kmene plicnice, hlavních větví plicnice a jejich indexů v obrazech z předoperační CTPA, na základě kterých je možné diferencovat riziko a závažnost RPH po PEA.
- Provést analýzu korelace mezi peroperační klasifikací odstraněného plicního endarteria a hodnotou sledovaných hemodynamických a klinických parametrů po PEA.
- Porovnat prediktivní hodnotu obou používaných klasifikací ve vztahu k sledovaným hemodynamickým a klinickým parametrům a posoudit tak potenciál jejich využití v klinické praxi.



## 4. Metodika a výsledky

### 4.1. Role CT angiografie plicních tepen v predikci reziduální plicní hypertenze u pacientů po PEA

Práce byla navržena jako retrospektivní observační studie. Podstatou bylo měření velikosti příčného rozměru kmene plicnice, hlavních větví plicnice a jejich indexů u pacientů s CTEPH v obrazech z předoperační CTPA a následná analýza těchto měření v korelaci s hemodynamickými a klinickými výsledky.

Do studie bylo zařazeno 131 pacientů, kteří podstoupili PEA v našem centru v letech 2008–2015. Ze studie byli vyřazeni pro nedostatek dat z dlouhodobého pooperačního sledování pacienti, kteří zemřeli v prvních 6 měsících po operaci a pacienti původem ze zemí mimo ČR, kde rozsah provedených vyšetření a časové odstupy mezi jednotlivými kontrolami nemusí odpovídat standardu zavedeném v našem centru.

Demografické, klinické a hemodynamické údaje pacientů byly sesbírány z naší databáze pacientů s CTEPH a z nemocničního informačního systému. Zaznamenali jsme věk, výšku, váhu, body mass index (BMI), BSA, funkční třídu NYHA, vzdálenost dosaženou v testu 6minutové chůze (6MWT) a systolický tlak v plicnici (PASP) odhadovaný echokardiograficky.

Dále byly zaznamenány údaje z předoperační pravostranné srdeční katetrizace: PASP, PAMP, PVR a hodnota srdečního indexu (CI). Data z pooperačního sledování zahrnovala hodnotu PASP odhadovanou echokardiograficky, funkční třídu NYHA a 6MWT. Tyto hodnoty byly zaznamenány 1, 2 a 3 roky po PEA.

Obrazy z CTPA byly analyzovány pomocí prohlížeče Di-compass Gateway WebViewer. Měřili jsme velikost průměru kmene plicnice (PA), pravé větve plicnice (RPA), levé větve plicnice (LPA), ascendentní aorty (Ao) a descendentní aorty (DAo). Zároveň jsme s využitím těchto hodnot spočítali následující indexy: Ao/PA, DAo/PA, PA/BSA, PA/BMI, RPA/BSA, RPA/BMI, LPA/BSA, and LPA/BMI.

Měření bylo prováděno v axiálních řezech. Průměr PA byl měřen v úrovni bifurkace, kolmo na dlouhou osu tepny (Obrazek 1). Průměr Ao byl měřen v úrovni bifurkace PA, průměr

DAo v úrovni bránice. Průměr RPA a LPA byl měřen v úrovni nejširší části tepny za bifurkací PA, kolmo na dlouhou osu tepny.

**Obrázek 1:** Měření velikosti průměru PA a Ao



Zdroj: VFN v Praze

### Charakteristiky studijní populace

Studijní skupina obsahovala 78 mužů a 53 žen. Průměrný věk v skupině byl 61 let (rozsah: 29–80 let). Průměrná předoperační echokardiograficky odhadovaná hodnota PASP byla 82 mmHg, katetrizačně byla naměřená hodnota PASP 83 mmHg. Průměrná předoperační hodnota PVR byla 766 dyn.s.cm<sup>-5</sup>, hodnota CI 2,2 l/min/m<sup>2</sup>. Před operací bylo 13 % pacientů ve funkční třídě NYHA II, 81 % v třídě NYHA III a 6 % v třídě NYHA IV. Průměrně bylo před operací v 6MWT dosaženo 370 m.

PA měřil v průměru 37,2 mm, RPA 29,2 mm, LPA 28,1 mm, Ao 34,0 mm a DAo 26,0 mm.

### Analýza predikce reziduální plicní hypertenze

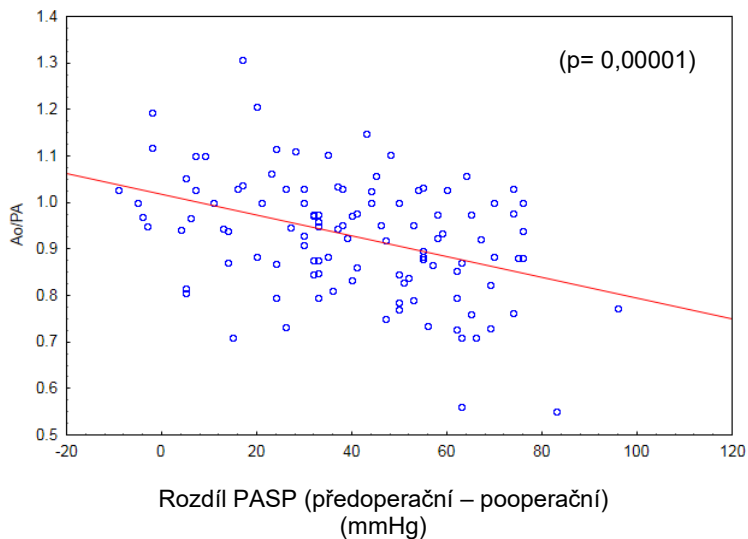
Analýza prokázala statistickou významnost vztahu mezi aortopulmonálním indexem a pooperační hodnotou PASP, jakožto ukazatelem RPH. Na základě hodnoty aortopulmonálního indexu je tedy možné predikovat přítomnost jakékoliv RPH (PASP > 35 mmHg) 1 rok po PEA ( $p = 0,033$ ), přítomnost střední a těžké RPH (PASP > 45 mmHg) 1 rok po PEA ( $p = 0,032$ ) a přítomnost těžké RPH (PASP > 60 mmHg) 2 roky po PEA ( $p = 0,033$ ). Byl také pozorován statisticky významný vztah mezi DAo/PA inde-

xem a pooperační hodnotou PASP. Na základě tohoto indexu je tedy možné predikovat přítomnost jakékoliv RPH 1 rok po PEA ( $p=0,010$ ), přítomnost střední a těžké RPH 1 rok po PEA ( $p=0,044$ ), přítomnost jakékoliv RPH 2 roky po PEA ( $p=0,025$ ) a přítomnost těžké RPH ( $p=0,026$ ) rovněž 2 roky po PEA. Analýza indexu PA/BMI prokázala statisticky významnou hodnotu indexu v predikci střední a těžké RPH 2 roky po operaci ( $p=0,021$ ). Analýza dalších měřených rozměrů a jejich indexů neprokázala statisticky významné výsledky.

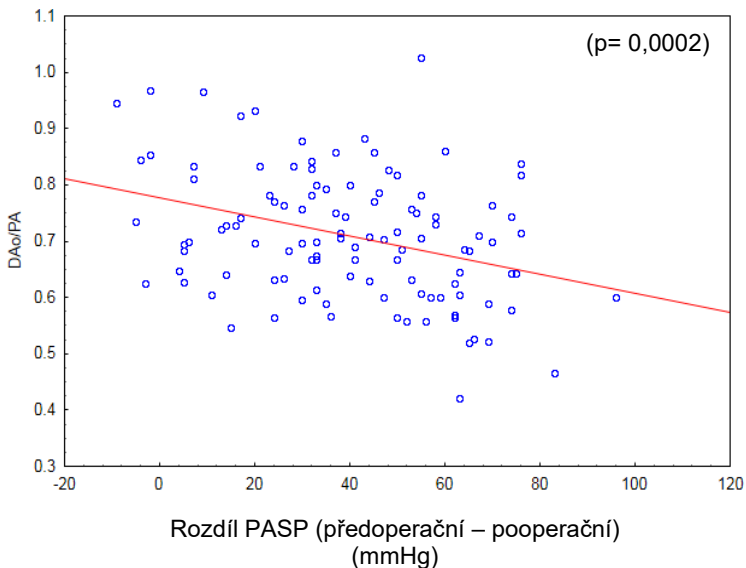
### **Analýza predikce poklesu PASP**

Kromě možnosti predikce RPH nás zajímala rovněž možnost predikce efektu provedené operace na pokles PASP po operaci, bez ohledu na jeho absolutní hodnotu a kategorizaci výsledného stupně RPH. Pomocí bodových grafů jsme hodnotili vztah mezi rozdílem předoperační a pooperační (1 rok po operaci) hodnoty PASP a indexy Ao/PA a DAo/PA, jejichž analýza v předchozích hodnoceních přinesla statisticky významné výsledky. Zjistili jsme statisticky významnou korelaci pro Ao/PA ( $p<0,001$ , Graf 1) a také DAo/PA ( $p<0,001$ , Graf 2) s rozdílem mezi předoperační a pooperační hodnotou PASP.

**Graf 1:** Vztah Ao/PA a rozdílu mezi předoperační a pooperační hodnotou PASP



**Graf 3:** Vztah D<sub>Ao</sub>/P<sub>A</sub> a rozdílu mezi předoperační a pooperační hodnotou P<sub>ASP</sub>



### Aortopulmonální index

Jedním z cílů práce bylo stanovit mezní hodnoty měřených hodnot, na základě kterých by bylo možné předoperačně predikovat riziko RPH po PEA. Opět jsme zvolili hodnoty aortopulmonálního indexu a to jak Ao/PA, tak i D<sub>Ao</sub>/P<sub>A</sub>. Mezní hodnoty aortopulmonálního indexu byly zvoleny na základě distribuce dat (dolní kvartil, medián, horní kvartil). Pro Ao/PA tak vznikly intervaly  $\leq 0,88$ ,  $0,89-1,03$ ,  $>1,03$ . Pro D<sub>Ao</sub>/P<sub>A</sub> vznikly intervaly  $\leq 0,64$ ,  $0,65-0,82$ ,  $>0,82$ . Pomocí Chí-kvadrát testu jsme prokázali statisticky významnou distribuci mezních hodnot Ao/PA ( $p = 0,01$ ) a nevýznamný výsledek u D<sub>Ao</sub>/P<sub>A</sub> ( $p = 0,08$ ). Hodnoty aortopulmonálního indexu v rozmezí dolního kvartilu ( $\leq 0,88$  v případě Ao/PA a  $\leq 0,64$  v případě D<sub>Ao</sub>/P<sub>A</sub>) byly spojeny s nižší hodnotou P<sub>ASP</sub> po PEA. Jeden rok po operaci tak nemělo žádnou reziduální plicní hypertenzi až 72,3 % pacientů v dolním kvartilu aortopulmonálního indexu v případě Ao/PA a 68,3 % v případě D<sub>Ao</sub>/P<sub>A</sub> (Tabulka 1).

Analýzy predikce NYHA a 6MWT 1, 2 a 3 roky po PEA přinesly minimum statisticky významných výsledků.

**Tabulka 1:** Analýza mezních hodnot aorto – pulmonálního indexu (Ao/PA a DAo/PA)

	Bez reziduální hypertenze	S reziduální hypertenzí
Ao/PA interval ( $p = 0,0098$ )		
Ao/PA $\leq 0,88$	34 (72,3)	13 (27,7)
$0,88 > \text{Ao/PA} \leq 1,03$	26 (43,3)	34 (56,3)
Ao/PA $> 1,03$	12 (50)	12 (50)
DAo/PA interval ( $p = 0,08316$ )		
DAo/PA $\leq 0,64$	28 (68,3)	13 (31,7)
$0,64 > \text{DAo/PA} \leq 0,82$	34 (51,5)	32 (48,5)
DAo/PA $> 0,82$	10 (41,7)	14 (58,3)

*Kategoriální proměnné jsou uvedeny jako počet a procento.*

## 4.2. Srovnání chirurgických klasifikací v predikci RPH a vývoje klinického stavu pacientů po PEA

Práce byla navržena jako retrospektivní observační studie. Podstatou práce je analýza vztahu mezi klasifikací plicnicového endarteria odstraněného v průběhu PEA na základě Jamiesonovy chirurgické klasifikace (typ 1-4) a UCSD klasifikace (Level I-IV) a hemodynamickými a klinickými výsledky pacientů po PEA.

Do této studie byli zařazeni všichni pacienti, kteří podstoupili PEA v našem centru v letech 2008-2015. Demografické, klinické a hemodynamické údaje pacientů byly sesbírány z naší databáze pacientů s CTEPH a z nemocničního informačního systému. Zaznamenali jsme věk, výšku, váhu, BMI, BSA, funkční třídu NYHA, 6MWT a údaje z předoperační pravostranné srdeční katetrizace: PASP, PAMP, PVR a CI. Data z pooperačního sledování zahrnovala hemodynamické údaje (PASP, PAMP, PVR a CI) zaznamenané 48 hodin po PEA pomocí Swan-Ganzova katétru zavedeného do plicnice peroperačně jako součást peroperační a pooperační monitorace pacienta. Dále bylo hodnoceno dlouhodobé (3leté) přežití pacientů, hospitalizační mortalita, rozvoj pooperačního plicního reperfučního edému a rozvoj závažného pooperačního krvácení do dýchacích cest.

Plicnicové endarterium odstraněné v průběhu PEA je chirurgem uloženo na chirurgickou roušku a upraveno tak, aby jednotlivé větve odpovídaly správnému anatomickému postavení. Preparáty z pravé a levé strany leží odděleně vedle sebe. K preparátu je přiloženo číslo, na základě kterého je preparát možné přiřadit ke konkrétnímu pacientovi (Obrázek 2). Každý preparát je klasifikován dle Jamiesonovy a dle UCSD klasifikace.

**Obrázek 2:** Endarterium odstraněné u nemocného s těžkou CTEPH při PEA (Jamieson typ 1, UCSD level I)



*Zdroj: archiv autora*

### Charakteristiky studijní populace

Studijní skupina obsahovala 90 mužů a 60 žen. Průměrný věk byl 61 let (rozsah: 29–80 let). Průměrná předoperační, katetizačně naměřená hodnota PASP byla 82,8 mmHg, hodnota PAMP 49,6 mmHg, hodnota PVR 774,9 dyn.s.cm-5, hodnota srdečního indexu 2,2 l/min/m<sup>2</sup>. Před operací bylo 12,7 % pacientů ve funkční třídě NYHA II, 80,7 % v třídě NYHA III a 6,7 % v třídě NYHA IV. Průměrná hodnota 6MWT byla 362 m.

Dle Jamiesonovy klasifikace bylo 27 pacientů klasifikováno jako typ 1 (18 %), 67 pacientů jako typ 2 (44,7 %) a 56 pacientů jako typ 3 (37,3 %). Kritéria pro typ 4 nesplňoval žádný pacient. Dle UCSD klasifikace bylo 11 pacientů klasifikováno jako Level I (7,3 %), 62 pacientů jako Level II (41,3 %), 59 pacientů jako Level III (39,3 %) a 18 pacientů jako Level IV (12 %).

Pomocí Swan-Ganzova katétru v plicnici byla 48 hodin po PEA změřena průměrná hodnota PASP 39,2 mmHg, PAMP 24,7 mmHg, PVR 129,6 dyn.s.cm-5 a CI 3,1 l/min/ m<sup>2</sup>. Pacienti

byli v průměru extubováni 32,2 hodin po PEA, průměrná doba pobytu na JIP byla 8 dní, doba hospitalizace 12,8 dní. Celkem 5 z operovaných pacientů (3,3 %) mělo pooperačně reperfuční plicní edém, 8 pacientů (5,3 %) mělo krvácení do dýchacích cest. Za hospitalizace zemřelo 10 pacientů, hospitalizační mortalita tedy činí 6,7 %. Dlouhodobé (3leté) přežití souboru činilo 87 %.

### Prediktivní hodnota Jamiesonovy a UCSD klasifikace

Statistickou analýzou (Pearsonův korelační koeficient) jsme zjistili, že Jamiesonova klasifikace má lepší prediktivní hodnotu pro PASP ( $r^2=0,27$ ,  $p=0,002$  vs.  $r^2=0,26$ ,  $p=0,004$ ) a PAMP ( $r^2=0,29$ ,  $p=0,001$  vs.  $r^2=0,24$ ,  $p=0,008$ ), UCSD klasifikace má lepší prediktivní hodnotu pro PVR ( $r^2=0,29$ ,  $p=0,001$  vs.  $r^2=0,18$ ,  $p=0,0045$ ), riziko krvácení do dýchacích cest ( $r^2=0,26$ ,  $p=0,003$  vs.  $r^2=0,14$ ,  $p=0,105$ ), hospitalizační mortalitu ( $r^2=0,21$ ,  $p=0,016$  vs.  $r^2=0,17$ ,  $p=0,041$ ) a dlouhodobé přežití ( $r^2 = -0,27$ ,  $p=0,003$  vs.  $r^2=-0,20$ ,  $p=0,018$ ). (Tabulka 2).

**Tabulka 2:** Analýza prediktivní hodnoty Jamiesonovy a UCSD klasifikace pro pooperační hemodynamické a klinické parametry

	Jamieson		UCSD	
	r2	p	r2	p
PASP	<b>0,27</b>	<b>0,002</b>	<b>0,26</b>	<b>0,004</b>
PAMP	<b>0,29</b>	<b>0,001</b>	<b>0,24</b>	<b>0,008</b>
CI	-0,08	0,354	-0,01	0,935
PVR	<b>0,18</b>	<b>0,045</b>	<b>0,29</b>	<b>0,001</b>
Přežití	<b>-0,20</b>	<b>0,018</b>	<b>-0,27</b>	<b>0,003</b>
Hospitalizační mortalita	<b>0,17</b>	<b>0,041</b>	<b>0,21</b>	<b>0,016</b>
Reperfuční edém	0,05	0,518	-0,09	0,288
Krvácení do dýchacích cest	0,14	0,105	<b>0,26</b>	<b>0,003</b>

*V tabulce jsou uvedeny hodnoty koeficientu determinace ( $r^2$ ) a  $p$  hodnoty. Statisticky významné výsledky jsou označeny tučně.*

Analýza prediktivní hodnoty obou klasifikací ve vztahu k pooperační hodnotě CI a k predikci reperfučního plicního edému nepřinesla statisticky významné výsledky

Pomocí kanonické korelační analýzy byla následně hodnocena kumulativní prediktivní hodnota obou klasifikací s ohledem na všechny sledované parametry. Jamiesonova klasifikace vykazovala lepší prediktivní hodnotu pro kumulovaný set proměnných (PASP, PAMP, CI, PVR), ve srovnání s UCSD klasifikací ( $r^2 = 0,29$  vs  $r^2 = 0,11$ ), nicméně tyto korelace nebyly statisticky významné ( $p = 0,25$  vs  $p = 0,72$ ).

## 5. Diskuze

### Role CT angiografie plicních tepen v predikci reziduální plicní hypertenze u pacientů po PEA

Jako základní parametr pro posouzení RPH jsme se rozhodli použít PASP odhadovaný echokardiograficky. Ačkoliv většina definic plicní hypertenze se opírá spíše o hodnoty PAMP, museli jsme vycházet z dostupnosti dat získaných z pravidelných ambulantních kontrol v ambulanci plicní hypertenze. Pacienti zde podstupují jednou ročně echokardiografické vyšetření, jehož součástí je odhad PASP. Naproti tomu hodnota PAMP je většinou získána katetizačně a pravostranná srdeční katetrizace není součástí rutinních kontrol v pooperačním sledování pacientů s CTEPH, zejména pokud je echokardiograficky nepravděpodobná RPH.

Aortopulmonální index, indexován jak k velikosti Ao, tak DAo se ukázal být nejlepším prediktorem výsledku PEA. Z důvodu stratifikace RPH jsme se rozhodli pomocí Coxova regresního modelu analyzovat tři různé úrovně hypertenze, rozdělené na základě PASP ( $>35$  mmHg,  $>45$  mmHg, and  $>60$  mmHg). Hodnota aortopulmonálního indexu se ukázala být dobrým prediktorem nejenom přítomnosti a závažnosti RPH, ale také prediktorem poklesu PASP po PEA, bez ohledu na jeho absolutní hodnotu. Toto je důležité v hodnocení efektu PEA zejména u pacientů s velmi vysokou nebo velmi nízkou hodnotou PASP před operací. U těchto pacientů stupeň RPH adekvátně nevypovídá o efektu PEA a tedy ani o správnosti indikace k výkonu (mírná RPH je výborným výsledkem u pacienta s předoperační hodnotou PASP 120 mmHg, diskutabilním u pacienta s PASP 45 mmHg).

Výsledky studie ukazují, že pacienti s hodnotou aortopulmonálního indexu v rozmezí dolního kvartilu mají nižší hodnotu PASP po PEA. Toto zjištění naznačuje, že přítomnost dilatace plicnice před PEA je prediktorem lepšího výsledku po operaci.



Dilatace plicnice je obecně považována za rizikový faktor u pacientů s plicní hypertenzí<sup>10</sup>. Toto nicméně platí zejména pro pacienty s primární plicní hypertenzí a pacienty s CTEPH, kteří nejsou indikováni k PEA anebo chirurgickou léčbu odmítají. U těchto pacientů je dilatace plicnice asociována s rizikem komprese kmene levé věnčité tepny, s rupturou či disekcí kmene plicnice a s rozvojem tamponády srdeční. Jedno z možných vysvětlení pro lepší výsledky PEA u pacientů s dilatací plicnice spočívá v tom, že dilatace plicnice by mohla být asociována s proximálním postižením na podkladě organizace trombotického materiálu centrálně. Oproti tomu u pacientů s periferním typem postižení, u kterých jsou typicky horší výsledky PEA pro obtížnou chirurgickou dostupnost lézí, se výraznější dilatace plicnice neobjevuje.

Analýza predikce funkční třídy NYHA a výsledku testu 6MWT přinesla pouze velmi omezené množství statisticky významných výsledků. Částečně to bylo způsobeno relativně malým počtem sledovaných pacientů a zároveň neúplností dat z pooperačního sledování. Každopádně je nutné přiznat, že prediktivní hodnota sledovaných parametrů z CTPA a jejich indexů vztahu k predikci jak NYHA, tak 6MWT je velice omezená.

Mezi hlavní limitace práce patří nekompletnost dat z pooperačního sledování. Pooperační hodnota PASP byla zaznamenána u 86 % pacientů 1 rok po PEA, u 69 % 2 roky po PEA a pouze u 48 % 3 roky po PEA. Mezi další limitace patří retrospektivní povaha studie, relativně nízký počet sledovaných pacientů a provedení studie na úrovni jednoho centra.

### **Srovnání chirurgických klasifikací v predikci RPH a vývoje klinického stavu pacientů po PEA**

Pro posouzení přítomnosti RPH jsme se rozhodli použít hemodynamické údaje zaznamenané pomocí Swan-Ganzova katétru. Pro statistickou analýzu jsme odečetli hodnoty zaznamenané 48 hodin po operaci. Ačkoliv výsledky z časného období po operaci se někdy mohou lišit od dlouhodobého pooperačního vývoje, rozhodli jsme se je pro statistickou analýzu použít a to zejména z důvodu vyšší přesnosti naměřených hodnot (ve srovnání s echokardiografií) a také z důvodu úplnosti dat, která je v pozdějším pooperačním období výrazně zatížena spoluprací pacienta.

Kromě hemodynamických parametrů jsme do analýzy zahrnuli i hospitalizační mortalitu, přežití pacientů a výskyt poope-

račních komplikací jako krvácení do dýchacích cest a reperfuční edém. U těchto proměnných byla jako lepší prediktor vyhodnocena UCSD klasifikace. Nabízí se tedy teorie, že tyto parametry jsou asociované s anatomickou lokalizací CTEPH. Jejich četnost je vyšší u periferního typu postižení a vyšší stupně UCSD klasifikace jsou tedy spojeny s horší pooperační prognózou.

V případě UCSD klasifikace je napříč sledovanými parametry zjevná jistá posloupnost dat a tedy horší výsledky ve spojitosti se zvyšujícím se stupněm klasifikace. V případě Jamiesonovy klasifikace tento trend patrný není. Důvodem může být fakt, že zatímco u UCSD klasifikace je jasná anatomická posloupnost ve spojitosti s jednotlivými stupni, v případě Jamiesonovy klasifikace je posloupnost pouze mezi typem 2 a 3. Typ 1 je na základě anatomické lokalizace postižení totožný s typem 2. Rozdílem je pouze přítomnost čerstvých trombů v případě typu 1. Z analýzy rozdílů mezi typem 1 a 2 Jamiesonovy analýzy je patrné, že přítomnost čerstvých trombů (typ 1) je spojena s horšími výsledky hemodynamických parametrů, nicméně s nižší četností pooperačních komplikací a s nižší časnou mortalitou.

Mezi hlavní limitace patří retrospektivní povaha studie, nízká četnost pacientů zastoupených v některých ze sledovaných parametrů, již zmíněný záznam hemodynamických parametrů časně po PEA a provedení studie na úrovni jednoho centra.

## 6. Závěr

V naší práci jsme prokázali, že parametry z předoperačního měření plicních tepen v obrazech z CTPA je možné použít v klinické praxi u pacientů s CTEPH k predikci RPH po PEA. Zjistili jsme, že nejlepším prediktorem ze sledovaných parametrů je aortopulmonální index, pomocí kterého je možné predikovat jak přítomnost RPH po PEA, tak efekt této léčby charakterizovaný poklesem PASP. Dále jsme zjistili, že nižší hodnota aortopulmonálního indexu ( $\leq 0,88$  pro Ao/PA a  $\leq 0,64$  pro DAo/PA) predikuje lepší výsledek PEA. Tato zjištění je možné aplikovat v klinické praxi v indikační rozvaze u hraničních pacientů (jak z pohledu splnění indikačních kritérií, tak z pohledu únosnosti rizika operace) a také může vést k přesnějšimu pooperačnímu sledování rizikových pacientů s cílem časného odhalení přítomnosti RPH a její terapie.

Dále jsme prokázali že obě v klinické praxi běžně používané chirurgické klasifikace odstraněného endarteria (Jamiesonova klasifikace a UCSD klasifikace) mají prediktivní hodnotu ve vztahu k hemodynamickým a klinickým pooperačním parametřům. Při snaze o porovnání prediktivní hodnoty obou klasifikací jsme zjistili, že každá z uvedených klasifikací je lepším prediktorem pro určité sledované parametry (Jamiesonova klasifikace pro predikci PASP a PAMP, UCSD klasifikace pro predikci PVR, pooperačního krvácení do dýchacích cest, časné nemocniční mortality a dlouhodobého přežití pacientů). Při analýze kumulativní prediktivní hodnoty obou klasifikací se nicméně nepotvrdila superiorita ani jedné z klasifikací. Klinická aplikace prediktivní hodnoty těchto klasifikací je předmětem dalšího výzkumu.

## 7. Literatura

1. Kim et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D92-D99
2. Galiè N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67-119.
3. Condliffe et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*.2008;177:1122-7.
4. Mayer et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Mar;141(3):702-10.
5. Scholzel et al. Prediction of hemodynamic improvement after pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension using non-invasive imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; 31: 143–150.
6. Heinrich et al. CT scan findings in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: predictors of hemodynamic im-

provement after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 2005; 127: 1606–1613.

7. Leone et al. A new CT-score as index of hemodynamic changes in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Radiol Med.* 2017 Jul;122(7):495-504

8. Jamieson S.W et al. Pulmonary thromboendarterectomy. in: Franco K.L Putnam J.B *Advanced therapy in thoracic surgery.* B.C. Decker, Inc, Hamilton 1998: 310-318

9. Madani MM. Surgical Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Pulmonary Thromboendarterectomy. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2016 Oct-Dec;12(4):213-218.

10. Ema et al. The dilatation of main pulmonary artery and right ventricle observed by enhanced chest computed tomography predict poor outcome in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Radiol* 2017; 94: 70–77

## 8. Vlastní publikační aktivita

### Publikace ve vztahu k tématu disertační práce s IF

1. Niznansky M, Kavan J, Zemankova P, Prskavec T, Ambroz D, Jansa P, Lindner J. Computed tomography angiographic parameters of pulmonary artery as prognostic factors of residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *J Int Med Res.* 2021 Mar;49(3). (IF = 1,671)

2. Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, Nižnanský M, Omara M, Lindner J. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Sep;156(3):1275-1287 (IF = 5,261)

### Publikace ve vztahu k tématu disertační práce bez IF

1. Nižnanský M, Ambrož D, Prskavec T, Jansa P, Lindner J. Chirurgická léčba chronické tromboembolické plicní hypertenze. *Vnitr Lek.* 2019;65(5):353-358. doi: 10.36290/vnl.2019.063.

2. Nižnanský M., Prskavec T., Lindner J. Srovnání chirurgických klasifikací v predikci reziduální plicní hypertenze po endarterektomii plicnice. VIII. sjezd české společnosti kardiologické chirurgie, Brno 25.-27.11.2018. Sborník abstrakt (s.43)

### **Ostatní publikace s IF**

1. Eugène M, Duchnowski P, Prendergast B, Wendler O, Laroche C, Monin JL, Jobic Y, Popescu BA, Bax JJ, Vahanian A, Iung B; EORP VHD II Registry Investigators Group. Contemporary Management of Severe Symptomatic Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Nov 30;78(22):2131-2143. **(IF = 24.094)**
2. Jaroslav Lindner, David Ambrož, Róbert Novotný, Matúš Nižňanský, Iveta Šimková, Marcela Boháčková, Ondrej Pecha, Pavel Jansa. Pulmonary endarterectomy combined with cardiac surgery: A 7-year retrospective analysis, *Cor et Vasa*, Volume 57, Issue 2, 2015, Pages e115-e120, ISSN 0010-8650. **(IF = 0,256)**
3. Lindner, J., Ambrož, D., Nižňanský, M. et al. Regression of Tricuspid Regurgitation after Pulmonary Endarterectomy. *J Cardiothorac Surg* 10, A91 (2015). **(IF = 1,036)**
4. Niznansky M, Prskavec T, Cerny V, Lindner J. Chylous pericardial effusion as a rare complication after pulmonary endarterectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015 Aug;21(2):257-9. **(IF = 1,329)**

### **Ostatní publikace bez IF**

1. Nižňanský M., Ambrož D. Prskavec T. Jansa P., Lindner J. Kombinovaný kardiochirurgický výkon u pacientky s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí a s ischemickou chorobou srdeční. *Kazuistiky v angiologii s.10.-13.*, MS1 2018/2019 ISSN 2336–2790
2. Nižňanský M., Adámková V. Cefarolin v léčbě infekce měkké tkáně v místě chirurgického výkonu v cévní chirurgii. *Antiinfectivnes News* 2/2017
3. Nižňanský M., Lindner J., Prskavec T., et al. Angiomyxolipom mitrální chlopně u pacienta s těžkou mitrální insuficiencí. VII. sjezd české společnosti kardiovaskulární chirurgie, Praha 13.-15.11.2017. *Sborník abstrakt (s.141)*
4. Jaroslav Lindner, Pavel Jansa, David Ambroz, Jan Kunstyr, Iveta Simkova, Tomas Prskavec, Regina Votavova, Matus Niznansky, et al. Long-term experience with CTEPH treatment in the Czech Republic. *SA Heart, Journal of the South African Heart Association*. 2016. Volume 13 Number 3, p. 204-205. ISSN 1996-6741