

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Autoreferát dizertační práce

**Identifikace preventabilních faktorů reperfučního
poškození u pacientů s akutním infarktem myokardu**

MUDr. Teodora Víchová

Praha 2016

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor, předseda oborové rady: Preventivní medicína, Doc. MUDr.

Alexander Martin Čelko, CSc.

Školící pracoviště: III. Interní –kardiologická klinika Fakultní

Nemocnice 3. LFUK Královské Vinohrady, Šrobárova 50, Praha

Autor: MUDr. Teodora Víchová

Školitel: Doc. MUDr. Zuzana Mořovská, Ph.D.

Oponenti: doc. MUDr. Martin Malý, Ph.D., FESC

doc. MUDr. Mgr. Jiří Pařenica, Ph.D.

Autoreferát byl rozeslán dne 8. 2. 2016

Obhajoba se koná: 22. března 2016 v 15.00 hod, Děkanát 3. LF UK,

Ruská 87, 100 00 Praha 10

S dizertací je možno se seznámit na děkanátě 3. Lékařské fakulty

Univerzity Karlovy

Obsah

Souhrn	5
Summary	6
1. Úvod	8
2. Hypotézy a cíle práce	9
3. Materiál a metodika	11
4. Výsledky.....	12
5. Diskuse	15
6. Závěry	18
7. Literatura	19
Seznam publikací doktoranda	24

Souhrn

Ischemická choroba srdeční a její akutní formy jsou i přes pokroky v léčbě nejčastější příčinou mortality a morbidit v rozvinutých zemích. V důsledku léčby akutních forem přibývá přeživších a narůstá incidence chronického srdečního selhání s nepříznivými socioekonomickými důsledky.

Nejčastější výskyt myokardiálního poškození a následného srdečního selhání je z ischemických nemocí srdce důsledkem akutního infarktu myokardu, zejména na podkladě úplného uzávěru infarktové tepny. V tomto případě je vzhledem k časově závislé vlně nekrózy kardiomyocytů indikována čo nejčasnější reperfúze infarktové tepny.

Přínos reperfúze redukuje reperfúzní poškození, které prohlubuje a rozšiřuje původní ischemické poškození, jeho intenzita je rovněž závislá na trvání ischemie. Snahy o redukci reperfúzního poškození jsou zatím úspěšné na úrovni inovací intervenčních technik a nové antitrombotické terapie, nicméně nejdůležitějším prediktorem ischemicko-reperfúzního poškození a prognózy pacientů stále zůstává čas do reperfúze.

Snahám o zkrácení času do reperfúze u akutního infarktu bylo v posledních dvou dekádách věnováno mnoho úsilí, nicméně i přes významné pokroky v organizaci a kvalitě péče se velké části pacientů ani v současnosti nedaří ošetřit v rámci doporučených časových intervalů.

Je důležité identifikovat subpopulace s nejvyšším rizikem pozdní reperfuze a zaměřit se na odstranění příčin. Další zdokonalování kvality péče u všech pacientů zahrnuje zlepšení informovanosti jak populace tak i zdravotnického personálu, efektivní a optimálně organizovaná přednemocniční i nemocniční péče. Rovněž jsou nutné pravidelné kontroly kvality péče formou registrů a její srovnávání na národní i mezinárodní úrovni.

Summary

Ischemic heart disease and acute coronary syndromes are the most common causes of mortality and morbidity in developed countries. As a result of more effective therapy of acute coronary syndromes, mortality rates are on decline and the incidence of chronic heart failure is increasing, with the corresponding socioeconomic consequences.

Acute myocardial infarction, particularly resulting from complete occlusion of infarct-related artery, is the most common underlying mechanism of myocardial injury and subsequent heart failure. Early reperfusion is indicated due to time-related wavefront of myocardial necrosis.

The benefit of reperfusion is reduced by reperfusion injury, extending the myocardial necrosis beyond the pre-existing ischemic injury.

Improved intervention possibilities and treatment with new antithrombotics have been only partly successful in the reduction of reperfusion injury. The time to reperfusion remains the most important predictor of ischemic- reperfusion injury and patient prognosis.

Great efforts to reduce delays in reperfusion have been made during the previous two decades, however, in spite of significant improvement in organization and quality of STEMI treatment, many patients are not being treated within recommended time frames.

It is important to define the subpopulations with the highest risk of delayed reperfusion and to focus on them. Further improvements in quality of treatment for all the AMI patients require continuous education of broad population, as well as health care professionals. Effective and optimally organized pre-hospital and hospital management is just as necessary. National and international registries for regular assessment of quality performance are recommended.

1. Úvod

Ischemická choroba srdeční (IČHS) a akutní infarkt myokardu (AIM) patří mezi nejčastější příčiny mortality a srdečního selhání v rozvinutých zemích (1; 2). Nejčastějším patofyziologickým podkladem ischemické choroby srdeční je ateroskleróza- chronické zánětlivé onemocnění cévní stěny, jež je svým rozšířením považována na největší neinfekční epidemii v současnosti.

Aktuálně používané invazivní techniky reperfuze myokardu, implantace lékových stentů a antiagregační terapie u AIM, zdokonalovány během několika posledních dekad, umožnily zlepšení přežívání pacientů s AIM (3). S pokroky v léčbě a redukcí mortality ale zároveň dochází k nárůstu incidence srdečního selhání a frekvence hospitalizací, co představuje nejen významný medicínský, ale i ekonomický problém (2). Snaha o prevenci myokardiálního poškození a zachování funkce srdečních komor je v současnosti jedním z důležitých aspektů léčby AIM. Součástí této snahy je zejména prevence ischemického a reperfučního poškození, které jsou hlavním patofyziologickým podkladem preventabilního srdečního selhání a z něj vyplývajících komplikací. Ohroženi jsou zejména pacienti s AIM s elevacemi ST segmentů (STEMI) kde dochází k úplnému uzávěru koronární arterie a postižený okrsek myokardu tak zůstává zcela bez perfuze. Nejdůležitějším faktorem ovlivňujícím

intenzitu a rozsah ischemie a následného reperfučního poškození je u STEMI doba do reperfúze. Kratší doba do reperfúze je asociována s menším rozsahem poškození kontraktilní funkce komor a s nižší mortalitou. Jedním z nejdůležitějších způsobů prevence ischemického a reperfučního poškození je proto snaha o redukci časového intervalu mezi začátkem ischemie a reperfúzí.

2. Hypotézy a cíle práce

Tato dizertační práce se v úvodní, teoretické části, věnuje přehledu dostupných poznatků o ischemickém a reperfučním poškození u akutního infarktu myokardu a na základě literatury zkoumá možné způsoby jeho prevence.

Na základě těchto poznatků jsou formulovány základní hypotézy jako východiska pro druhou část práce :

1. Čas do reperfúze je nadále nejdůležitějším preventabilním faktorem ischemického a reperfučního poškození
2. Je nutné charakterizovat subpopulace pacientů s vyšším rizikem pozdní reperfúze a reperfučního poškození, a na základě těchto charakteristik navrhnout vhodná preventivní opatření

Druhá část práce se zabývá zejména analýzami vlastního souboru pacientů na základě formulovaných hypotéz.

Cílem předkládané práce je potvrzení důležitosti vlivu času do reperfuze na preventabilní ischemické a reperfuzní poškození a prognózu pacientů v současné éře PCI. Dále si klade za cíl detailnější charakterizaci subpopulací pacientů s nejvyšším rizikem pozdní reperfuze a reperfuzního poškození a analýzu příčin k tomu vedoucích. Na základě získaných poznatků formulovat doporučení pro konkrétní preventivní opatření zaměřených na zkrácení času do reperfuze.

3. Materiál a metodika

V uváděných původních pracích byla analyzována studijní populace z registru konsekutivních pacientů se STEMI anebo akutním infarktem myokardu s raménkovým blokem (BBB-IM), kteří postoupili PCI v Kardiocentru Královské Vinohrady v období od ledna 2009 do prosince 2012. Analýzy byly prováděny postupně v průběhu let 2011 a 2012 a z původních 735 pacientů na konci roku 2011 se registr rozšířil na 946 pacientů na konci roku 2012. STEMI a BBB-IM byl definován dle Guidelines ESC pro léčbu STEMI (4).

V publikaci „*Mortality In Patients With TIMI 3 Flow After PCI In Relation To The Time Delay To Reperfusion*” byla analyzována subpopulace 635 konsekutivních pacientů se STEMI/BBB-IM a post-PCI TIMI 3 flow v infarktové tepně. Byla evaluována roční mortalita pacientů ve vztahu k časovému intervalu od nástupu symptomů do reperfuze. K analýze dat byla použita multivariantní logistická regrese a Coxova regresní analýza.

V publikaci “*Female sex is associated with delayed reperfusion by percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction*” byla analyzována populace 745 pacientů se STEMI/BBB-IM a hodnocen vztah časového zpoždění od nástupu symptomů do PCI v závislosti na pohlaví. Ke statistickým

výpočtům byla použita multivariantní lineární a logistická regresní analýza.

V publikaci *“The impact of stage of chronic kidney disease on the outcomes of diabetics with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention”* sestávala studijní populace z 946 pacientů se STEMI podstupujících PCI. Celková mortalita na konci sledovaného období byla evaluována ve vztahu k diabetu mellitu a těžké a střední renální insuficienci (GFR kategorie G4-5, a G3; KDIGO klasifikace). K výpočtům byla použita Coxova regresní analýza.

4. Výsledky

Úvodní kazuistické sdělení z reálné praxe *“Time delay to reperfusion in ST-elevation myocardial infarction continues to be an important modifiable factor influencing the outcomes”* srovnává dva podobné pacienty se STEMI, u nichž byl kompletně obnoven postprocedurální průtok v infarktové tepně. Vzhledem k významně rozdílnému časovému zpoždění do reperfuze se jejich klinický stav i prognóza výrazně lišili tím, že pacient s delším zpožděním do PCI trpěl těžkou postischemickou dysfunkcí s nutností transplantace srdce.

Již publikovaný přehledný článek *„Oxidative stress - predictive marker for coronary artery disease“* detailně zpracovává problematiku

oxidačního stresu, který je hlavním mediátorem reperfučního poškození, zvažuje jeho využitelnost v diagnostice a prevenci nežádoucích příhod u akutních koronárních syndromů.

Následují analýzy vlastního souboru pacientů z registru konsekutivních pacientů se STEMI a BBB-IM, kteří postoupili PCI v Kardiocentru Královské Vinohrady.

V publikaci „*Mortality In Patients With TIMI 3 Flow After PCI In Relation To The Time Delay To Reperfusion*” byl analyzován vliv času do reperfuze na prognózu pacientů, u kterých došlo po PCI k úplné reperfuzi infarktové tepny. Výsledky prokázaly, že i u této podskupiny s relativně nižším rizikem postischemických komplikací hraje čas důležitou prognostickou roli. Pacienti v tomto souboru s časovým zpožděním do PCI ≥ 9 hodin měli významně vyšší roční mortalitu než pacienti se zpožděním <9 hodin (OR 1.958, $P = 0.026$).

Publikovaná práce „*Female sex is associated with delayed reperfusion by percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction*” se zaměřuje na vztah času do reperfuze a pohlaví a hlouběji analyzuje jednotlivé podskupiny vzhledem k socioekonomickým i demografickým faktorům. Ukázali jsme, že ženské pohlaví je u pacientů se STEMI/BBB-IM nadále nezávisle asociováno s pozdní reperfuzí pomocí PCI. Ženy měly 1.22 –krát delší čas do reperfuze

než muži ($p < 0.001$). Ženy starší než 65 let podstupovaly reperfuzi 1.54-krát později než muži stejné věkové kategorie ($p = 0.007$) a pracující ženy podstupovaly PCI 1.59 –krát později než pracující muži ($p = 0.019$).

Výsledky umožňují hlubší vhled do jednotlivých gendrových subpopulací i do přetrvávajících stereotypů ve vztahu k jejich reperfuzi a představují tak důležitý podklad pro konkrétní preventivní opatření.

Cílem poslední práce *“The impact of stage of chronic kidney disease on the outcomes of diabetics with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention”*, bylo analyzovat vliv důležitých rizikových faktorů mikrovaskulární dysfunkce – diabetu mellitu a stupně renální insuficience, na prognózu pacientů s AIM. Výsledky prokazují, že těžká renální insuficience (GFR kategorie G4-5) je významně asociována s celkovou mortalitou v populaci diabetiků se STEMI, podstupujících PCI. Mortalita diabetiků v kategorii G4-5 byla 2.27 –krát vyšší než diabetiků v kategorii G1-2 ($p = 0.047$), u podskupiny středně těžké renální insuficience byl zase patrný trend k vyšší mortalitě ve srovnání s kategorií G1-2 (HR 1.64, $p = 0.12$). Práce poukázala na nutnost individualizovaného přístupu k reperfuzi u těchto pacientů, umožňující dokonalejší prevenci ischemicko- reperfuzního poškození a zlepšení jejich prognózy.

5. Diskuse

Úvodní kazuistika ze současné praxe dokumentuje aktuálnost problematiky časového zpoždění a jeho vliv na ireverzibilní poškození myokardu vyúsťující v těžké srdeční selhání. Hlavní náplní diskuse je prevence ischemického a reperfuzního myokardiálního poškození, kterou představují snahy o zkrácení časového zpoždění do reperfuze u pacientů s AIM. Tyto snahy by se měly uplatňovat na všech úrovních vzniku časového zpoždění u STEMI: na straně pacienta (doba od nástupu symptomů až do prvního zdravotnického), i na straně systémového zpoždění (doba od prvního kontaktu do diagnózy a reperfuzní terapie). Popisuje nutnost zlepšení informovanosti laické veřejnosti ohledně AIM i vzdělávání zdravotnických pracovníků ve vztahu k minimalizaci času do reperfuze. Věnuje se dosavadním časovým trendům v reperfuzní terapii u AIM, dopadům preventivních programů a organizaci péče. Dále navrhuje vhodnost pravidelných kontrol kvality organizace přednemocniční i nemocniční péče.

Diskuse k práci *„Mortality In Patients With TIMI 3 Flow After PCI In Relation To The Time Delay To Reperfusion”* se věnuje vlivu časového zpoždění, jakožto preventabilního faktoru, na mikrovaskulární dysfunkci a prognózu pacientů. Současná klinická praxe je zaměřená na obnovení epikardiálního průtoku v infarktové tepně pomocí PCI, jelikož pacienti s

optimálním průtokem (TIMI 3) po PCI mají menší rozsah nekrózy myokardu a lepší prognózu než pacienti s nedostatečným průtokem (5; 6). Nicméně, obnovení epikardiálního průtoku negarantuje optimální reperfuzi na úrovni mikrocirkulace (7; 8) a není tak dostačujícím prognostickým prediktorem, což je v souladu s našimi výsledky. Poškození mikrovaskulární funkce v souvislosti s AIM je časově závislé (9) a je teda možné mu předcházet.

V práci *“Female sex is associated with delayed reperfusion by percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction”* potvrzujeme přetrvávání většího časového zpoždění do reperfuze u ženského pohlaví. Diskuse se věnuje pravděpodobným příčinám tohoto trendu, které se dají rovněž rozdělit na příčiny na straně pacientů: demografické faktory jako je vyšší věk žen s AIM a častější komorbidity (10), společně s psychologickými (neuvědomování si osobního rizika AIM, obava z obtěžování ostatních) a socioekonomickými důvody (obava z opuštění pracoviště během pracovní doby) (11). Příčiny na straně zdravotnického systému zahrnují rovněž menší uvědomování si rizika AIM u žen v porovnání s muži ze strany zdravotníků, či častější atypické symptomy u žen (12). Ve výsledku podstupují některé subpopulace žen reperfuzní terapii méně často (13) a s větším časovým zpožděním než muži s podobnými charakteristikami

(14). Rovněž je nutné pokračovat v preventivních aktivitách, jako je zvyšování povědomí veřejnosti i zdravotníků o problematice AIM.

Analýza *“The impact of stage of chronic kidney disease on the outcomes of diabetics with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention”* potvrzuje, že pacienti s DM a renální insuficiencí patří mezi nejrizikovější subpopulace s AIM. Vzhledem k těmto primárním metabolickým onemocněním mají rozsáhlejší mikrovaskulární dysfunkci, pokročilejší aterosklerotické postižení a horší efekt revaskularizace (15). Důsledkem bývá těžší postischemická srdeční dysfunkce, častější rekurentní IM a krvácivé komplikace (16). Mají rovněž delší časy do reperfuze, což může souviset s modifikovaným vnímáním bolesti (17). Často reperfuzní terapii vůbec nepodstoupí – či už z obav zdravotníků z postprocedurálních komplikací (krvácení, postkontrastní nefropatie), anebo nedostatku důkazů, jelikož pacienti s pokročilými stadiemi renální insuficience jsou z randomizovaných studií rutinně vylučováni. Data z registrů přitom naznačují, že tito pacienti by z důslednějšího přístupu k reperfuzi mohli spíše profitovat (18).

6. Závěry

Ischemicko- reperfuční poškození představuje vzhledem k zásadnímu vlivu na prognózu pacientů s AIM důležitý preventabilní faktor. Nejdůležitějším a nejlépe modifikovatelným parametrem ovlivňujícím rozsah tohoto poškození je čas do reperfuze.

V kontextu s poznatky o vlivu časového faktoru na myokardiální poškození a prognózu pacientů jsme prokázali, že u určitých subpopulací pacientů se STEMI přetrvává vyšší pravděpodobnost pozdního provedení reperfuze cestou PCI. Tyto subpopulace mohou být definovány jednak na základě pohlaví- zejména ve spojení s konkrétním socioekonomickým profilem (např. pracující ženy), či přítomností rizikových faktorů reperfučního poškození, jako je renální insuficience a diabetes mellitus.

Důvody pozdní reperfuze u těchto pacientů jsou multifaktoriální a zahrnují důvody ze strany pacienta (nedostatečné poučení, neuvědomění si individuálních rizikových faktorů, neschopnost rozpoznání možných symptomů AIM anebo neochota kontaktování rychlé zdravotnické služby) a důvody na straně zdravotnického personálu, či organizace systému (např. bias u ženského pohlaví či mladších pacientů ve vztahu k AIM, či tendence k rezervovanějšímu postoji k reperfučnímu výkonu u pacientů, kteří jsou často riziková nejen

stran myokardiálního poškození, ale i možných komplikací intervenčního výkonu, v neposlední řadě chybějící evidence důkazů).

7. Literatura

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB, Subcommittee AHASCaSS: Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29-322

2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M: Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014;35:2929

3. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA, Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM, Investigators G: Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA* 2007;297:1892-1900

4. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D, (ESC) TFotmoS-seamiotESoC: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-2619
5. Mehta RH, Ou FS, Peterson ED, Shaw RE, Hillegass WB, Rumsfeld JS, Roe MT, Investigators ACoC-NCDR: Clinical significance of post-procedural TIMI flow in patients with cardiogenic shock undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:56-64
6. Kammler J, Kypta A, Hofmann R, Kerschner K, Grund M, Sihorsch K, Steinwender C, Lambert T, Helml W, Leisch F: TIMI 3 flow after primary angioplasty is an important predictor for outcome in patients with acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2009;98:165-170
7. Baine KR, Fu Y, Wagner GS, Goodman SG, Ross A, Granger CB, Van de Werf F, Armstrong PW, Investigators AP: Spontaneous reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: comparison of angiographic and electrocardiographic assessments. *Am Heart J* 2008;156:248-255

8. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T: Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699-1705
9. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB: The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;54:1496-1508
10. Sheifer SE, Rathore SS, Gersh BJ, Weinfurt KP, Oetgen WJ, Breall JA, Schulman KA: Time to presentation with acute myocardial infarction in the elderly: associations with race, sex, and socioeconomic characteristics. *Circulation* 2000;102:1651-1656
11. Otten AM, Maas AH, Ottervanger JP, Kloosterman A, van 't Hof AW, Dambrink JH, Gosselink AM, Hoorntje JC, Suryapranata H, de Boer MJ, group Zmis: Is the difference in outcome between men and women treated by primary percutaneous coronary intervention age dependent? Gender difference in STEMI stratified on age. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2:334-341
12. Culić V, Eterović D, Mirić D, Silić N: Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002;144:1012-1017

13. Kudenchuk PJ, Maynard C, Martin JS, Wirkus M, Weaver WD: Comparison of presentation, treatment, and outcome of acute myocardial infarction in men versus women (the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry). *Am J Cardiol* 1996;78:9-14
14. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, Blomkalns A, Chen AY, Miller C, Wiviott S, Peterson ED: Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J* 2010;160:80-87.e83
15. Naidu SS, Selzer F, Jacobs A, Faxon D, Marks DS, Johnston J, Detre K, Wilensky RL: Renal insufficiency is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003;92:1160-1164
16. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED, Investigators C: Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in

the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes.
JAMA 2005;294:3108-3116

17. Tisminetzky M, Joffe S, McManus DD, Darling C, Gore JM, Yarzebski J, Lessard D, Goldberg RJ: Decade-long trends in the characteristics, management and hospital outcomes of diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Diab Vasc Dis Res* 2014;11:182-189

18. Shroff GR, Li S, Herzog CA: Trends in Mortality Following Acute Myocardial Infarction Among Dialysis Patients in the United States Over 15 Years. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002460

Seznam publikací doktoranda

Publikace in extenso, které jsou podkladem dizertace

1. Vichova T, Knot J, Waldauf P, Motovska Z. Female sex is associated with delayed reperfusion by percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125(6):478-81. Pub 2015 May 15. PubMed PMID: 25978033, *IF 2.121*

2. Vichova T, Maly M, Ulman J, Motovska Z. Mortality in patients with TIMI 3 flow after PCI in relation to time delay to reperfusion. *Biomed Pap Med Fac Unit Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015 Apr 27. Doi: 10.5507/bp.2015.015. [Pub ahead of print] PubMed PMID: 25942428, *IF 1.2*

3. Vichova T, Motovska Z. Oxidative stress: Predictive marker for coronary artery disease. *Exp Clin Cardiol.* 2013 Spring; 18(2):e88-91. PubMed PMID: 23940453; PubMed Central PMCID: PMC3718605, *IF 0.758*

Práce v recenzním řízení

1. Vichova T, Knot J, Ulman J, Maly M, Motovska Z. The impact of stage of chronic kidney disease on the outcomes of diabetics with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention,

2. kolo recenzního řízení v časopise International Urology and Nephrology, IF 1.519

2. Vichova T, Knot J, Ulman J, Kocka V, Motovska Z. Time delay to reperfusion in ST-elevation myocardial infarction continues to be an important modifiable factor influencing the outcomes, *1. kolo recenzního řízení v časopise Medicina, IF 0.508*

Publikace in extenso bez vztahu k dizertaci

1. Motovska Z, Vichova T, Doktorova M, Labos M, Maly M, Widimsky P. Serum Dickkopf-1 signaling and calcium deposition in aortic valve are significantly related to the presence of concomitant coronary atherosclerosis in patients with symptomatic calcified aortic stenosis. *J Transl Med.* 2015 Feb 15;13:63. doi: 10.1186/s12967-015-0423-2. PubMed PMID: 25889943; PubMed Central PMCID: PMC4336498, *IF 3.93*

2. Motovska Z, Vichova T, Tousek P, Dusek L, Widimsky P. Circulating osteoprotegerin and Dickkopf-1 changed significantly after surgical

aortic valve replacement but remained without any significant differences after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol.* 2012 Jul 12;158(2):300-1. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.04.115. Epub 2012 May 14. PubMed PMID: 22592030, *IF 5.509*