

Slovenská
zdravotnícka
univerzita



Národný ústav
srdcovocievnych
chorôb

XXVI. Výročný zjazd ČKS

Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia: rizikové faktory

*Iveta Šimková, Marcela Boháčková, Tatiana Valkovičová
Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH a.s.*



Čo je CTEPH?

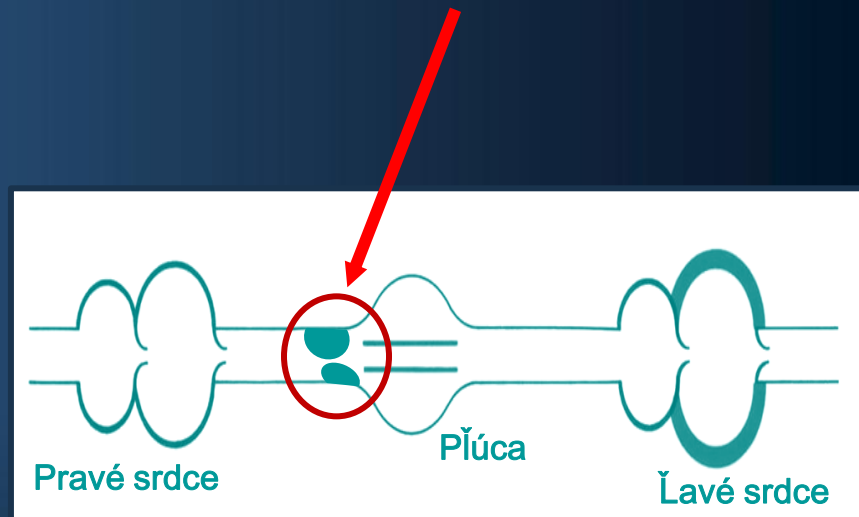
Prečo a ako vzniká?

Ako sa manažuje?

CTEPH je samostatným 4. typom PH

v klasifikácii pľúcnej hypertenzie
WHO Nice 2018, Odporúčania ESC 2015

1. Pľúcna artériová hypertenzia - PAH
2. Pľúcna venózna hypertenzia
3. Pľúcna hypertenzia asoc. s respiračnými chorobami
4. Chronická tromboembolická PH a ostatné obštrukcie pľ.r.
5. Pľúcna hypertenzia s nejasným mechanizmom



- symptomatická PH
- prekapilárna PH >25 /20 mmHg+3W.j.
- perzistencia perfúzných defektov pri 3-mesačnej účinnej AK th

Chronická tromboembolická PH

prekonaná pľúcna embólia
organizácia embolov
pľúcna hypertenzia



2 patomechanizmy
obštrukcie pľúcneho riečiska a PH

**organizácia
tromboembolov**

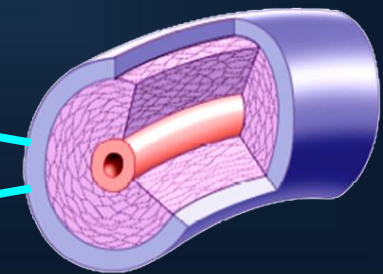
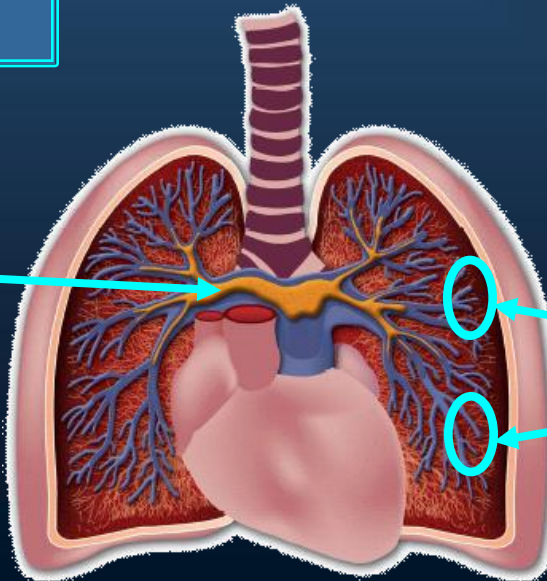
obštrukcia elastických PA

periférna artériopatia

remodelácia
malých muskulárnych PA



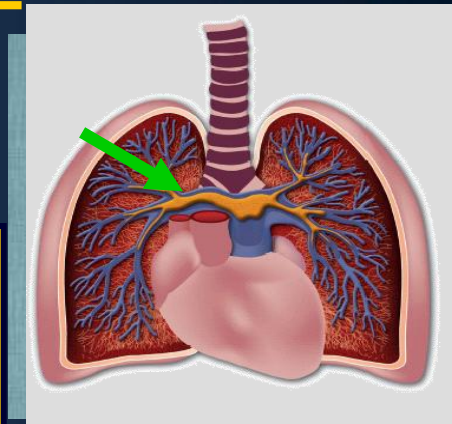
mechanický komponent



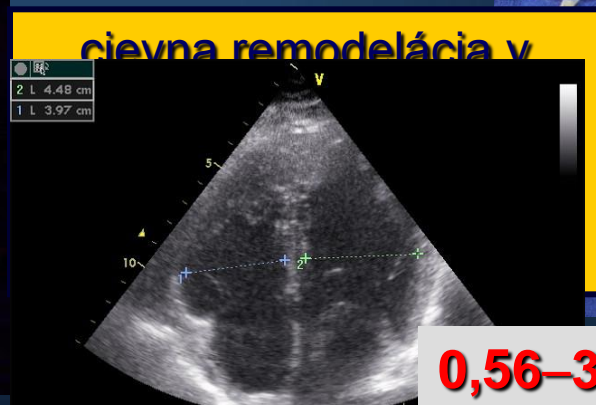
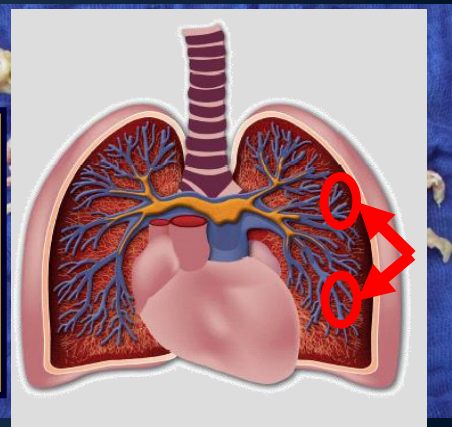
funkčný komponent

Prirodzený vývoj „prežitej“ PE

časť pacientov, ktorí
prežili PE
miesto rezolúcie trombov

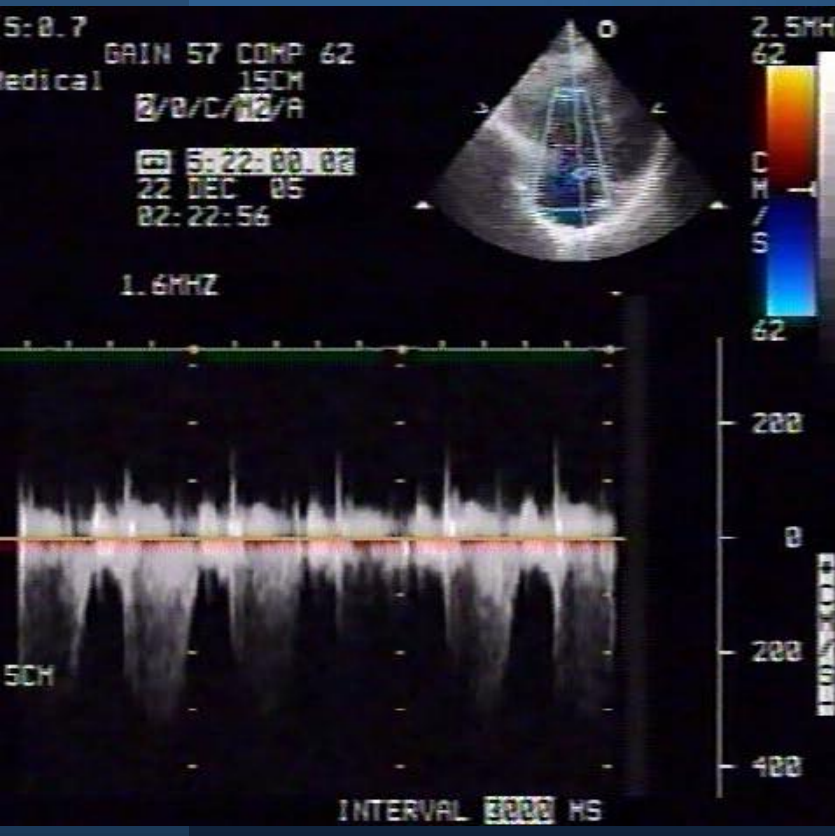


perzistencia a organizácia
tromboembolov
=
mechanický komponent



0,56–3,2%

CTEPH



Bratislavský región - spád cca 500 tis.
Incidenca CTEPH 1,6% Boháčková, Šimková, et al. BLL 2016



? u ktorých pacientov a prečo ?

Mechanizmus transformácie

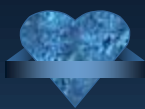
pľúcneho embolu do fibrotického materiálu,

ktorý sa stáva súčasťou steny pľúcnej artérie,

napriek intenzívnemu výskumu
ostáva

mysterióznym

Vzt'ah CTEPH a PE / HŽT



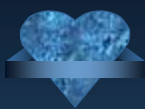
Rizikové faktory CTEPH (n=81)

		%
Vrozený trombofilný stav	18	22,2
Plúcna embólia	64	79,0
Rekurentná PE	23	28,4
Neprovokovaná PE	26	
HŽT		

Table 2. Patients' History of Venous Thromboembolism

	All Patients (n=679)	Operable Patients* (n=427)	Nonoperable Patients* (n=247)	P
Confirmed previous acute PE, % (n)	74.8 (678)	77.5 (427)	72.9 (247)	0.0009
Acute PE no DVT, % (n)	42.6 (413)	39.3 (270)	48.9 (141)	0.0477
Thrombolytic treatment, % (n)	14.4 (404)	18.5 (265)	6.6 (137)	0.0009
Vena cava filter implanted, % (n)	12.4 (491)	13.7 (322)	10.2 (166)	0.3139

Embolická hypotéza CTEPH sa všeobecne akceptuje



Embolická hypotéza

Spúšťáčom CTEPH je APE

VTE



Akútna PE

rizikové faktory, ...

Tradičné rizikové faktory VTE

imobilizácia, chirurgia, trauma, obezita, vrodená trombofília, hormonálna liečba, gravidita, ...

sa pri CTEPH neuplatňujú

Progresia PVR



CTEPH



Plúcna embólia

?? jediná príčina CTEPH ??

→ Pomerne veľké

dôkazy PROTI

CTEPH v experimentálnom modeli
rizikové faktory VTE sa nezhodujú s RF CTEPH



Rizikové faktory CTEPH

→ Laboratórne rizikové faktory

protrombotické stavy

poruchy fibrinolytického systému

→ Klinické rizikové faktory

charakteristiky APE asoc. s vývojom CTEPH

klinické stavy zvyšujúce riziko CTEPH

Laboratórne rizikové faktory CTEPH

→ **insuficientná fibrinolýza**: dysfibrinogenémia, rôzne varianty a genet. mutácie FBG, abnormálna fragmentácia FBG, ..

→ **protrombotický stav**

- **žiadne zvýšenie** prevalencie

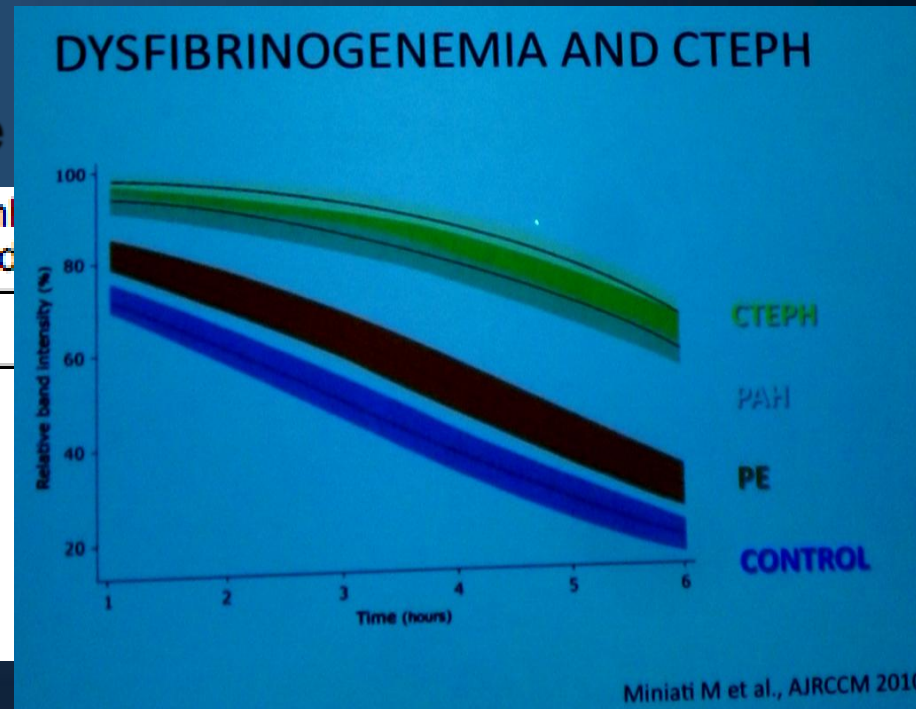
Table 3. – Frequencies of int abnormalities in patients and

	AT	PC ⁺
PPH	0/64 0*	0/26 0*
CTEPH	0/46 0*	1/46 2*
Control	0/100 0*	1/100 1*

ALE:

- aktivácia **trombocytov**
- elevácia faktoru **VIII, vWf** a **APA**

Morris, Blood 2009; Miniati, AJRCCM 2010



*Bondermann, Thromb Haemostat 2003;
Morris, AJRCCM 2006*



Protrombotický stav a CTEPH

→ hladiny **faktora VIII > 230 IU/dl** u **41%**

- signifikantne ↑ % CTEPH pacientov vs PAH

- žiadna zmena hladín FVIII po úspešnej PEA nezmenené → **genetický podklad???**

→ vysoký výskyt **APA** u **21%**

- u CTEPH vs IPAH signifikantne ↑ výskyt APA a ↑ titre APA

- ↑ hladiny APA asociované s lupus antikoagulans u CTEPH, *avšak nie u IPAH*

**Asociácia s nielen trombózou
ale aj
aterosklerózou**



Ďalšie potenciálne mechanizmy CTEPH I.

- rizikové faktory aterosklerózy vo zvýšenej miere prítomné
- zvýšená hladina plazmatického lipoproteínu (a) CTEPH vs IPAH
geneticky determinovaný RF pre AS a trombózu
- In situ trombóza
 - ↑ PAI-1
 - ↑ faktora VIII, vWf, APA, LA
 - abnormálna SPA
- zápal / infekcia (chronická stafyl. infekcia)



Potenciálne mechanizmy CTEPH II.

protrombotický stav s aktiváciou TC, insuficientná fibrinolýza,
genetická predispozícia s familiárnym výskytom ???

Úlohu zrejme zohrávajú ďalšie početné faktory vedúce k
abnormálnej cievnej remodelácii:

- **neurohumorálne faktory:** endotelín, TNF- α , pentraxin3..., cytokíny, mediátory zápalu, rastové faktory, angiostatické faktory vedúce k porušeniu angiogenézy
- **procesy remodelácie** (proliferácia a migrácia SMC, EC, proliferácia fibroblastov, akumulácia progenitorových a zápalových buniek)



Porušenie rovnováhy:

medzi

prokoagulačnou, antikoagulačnou a fibrinolytickou aktivitou

v pľúcnom riečisku po prekonaní jednej alebo opakovaných PE



- komplex porúch v koagulačnej kaskáde s vyššími hladinami niektorých faktorov (f VIII, vWF, PAI-1,..)
- abnormality trombocytov so zvýšenou reaktivitou a ich obratom (zvýšená SPA, zvýšený MPV,..)
- zápal, faktory AS

predispozícia pre VTE a trombózu in situ

- tromboembolus = **mechanický komponent CTEPH**
- tromboembolus = *zachytávač cirkulujúcich mitogénnych, zápalových a vazoaktívnych látok* = **remodelačný proces = funkčný komponent**
- *spolu s ťažkou PH endotelová dysfunkcia, zvýšenie permeability, migrácia leukocytov* = proces **remodelácie**



Rizikové faktory CTEPH

→ Laboratórne rizikové faktory

protrombotické stavy

poruchy fibrinolytického systému

→ Klinické rizikové faktory

charakteristiky APE asoc. s vývojom CTEPH

klinické stavy zvyšujúce riziko CTEPH



Klinické RF CTEPH

určitá pľúcna embólia



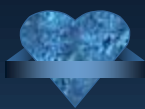
klinické rizikové faktory

Pľúcna embólia

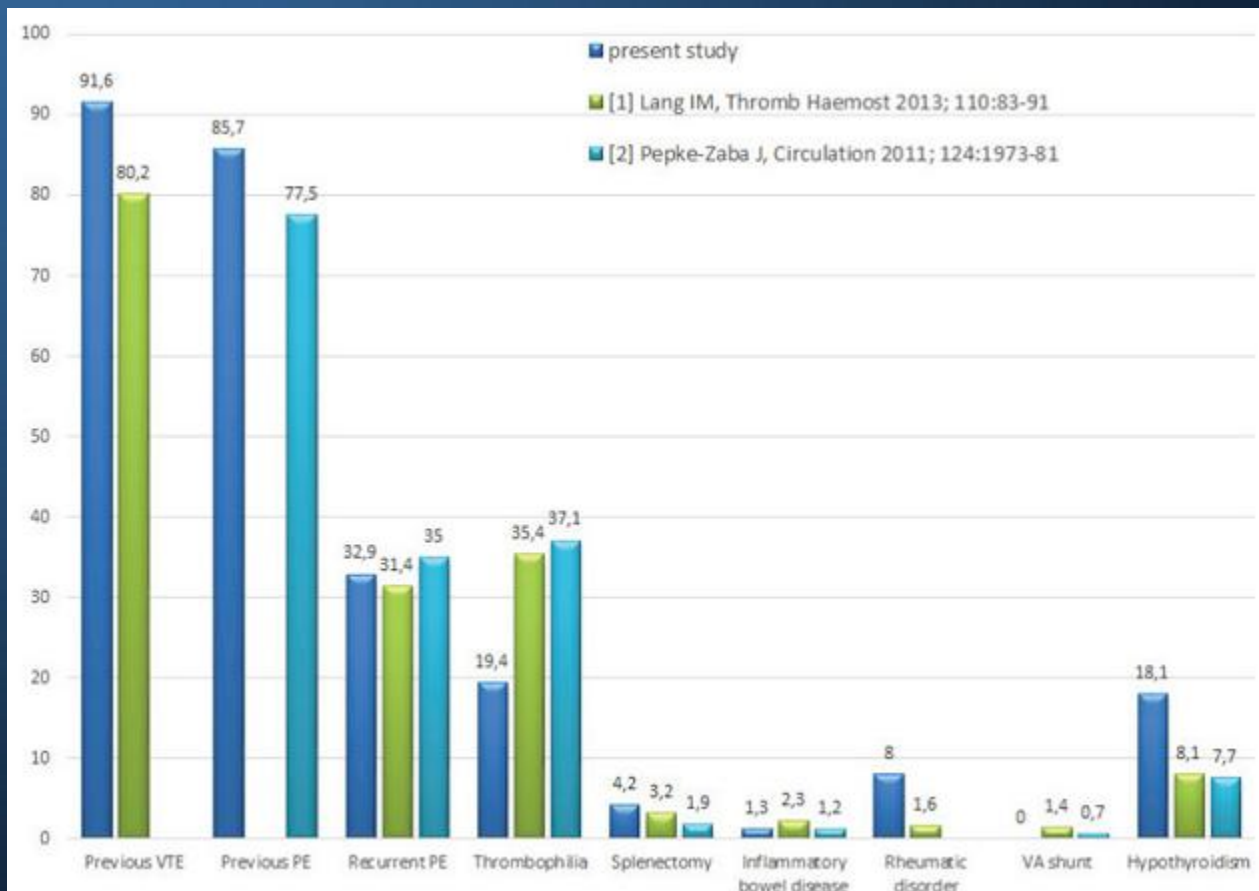
- rekurentná
- idiopatická
- s veľkými perfúznymi defektmi
- u mladých pacientov
- so sPAP > 50 mmHg

Klinické stavy zvyšujúce riziko CTEPH

- substitučná liečba hypotyreózy
- splenektómia
- ventrikulo–atriálne shunty a
- infikované i.v. prístupy a KS systému
- chronické zápalové procesy
- anamnéza malignity



Štítna žláza a CTEPH





Klinické RF CTEPH

laboratórne RF

určitá pľúcna embólia

Plazmatické a genetické faktory

- \uparrow FVIII > 250 U/dl
- APA/LAK
- von Willebrandov faktor
- \uparrow lipoproteín (a)
- \uparrow PAI-1
- mutácie fibrinogénu, HLA polym
- krvná skupina iná ako „0“

klinické rizikové faktory

Klinické stavy zvyšujúce riziko CTEPH

- substitučná liečba hypotyreózy
- splenektómia
- ventrikulo–atriálne shunty a
- infikované i.v. prístupy, KS systému
- chronické zápalové procesy
- anamnéza malignity

Rizikové faktory

Remková, Šimková, *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 2016; Boháčková, Šimková, *BLL*; 2016

Risk factors of CTEPH (%)	Our study	1	2	3	4	5	6	7
Pulmonary embolism (PE)	79		74,8	69			70	
Recurrent PE	28,4		32,8	52				21
Idiopathic PE	32,1						33,2	54
Deep vein thrombosis	59,3		56,1				40	
Thyreopathy	19,8			20				6,2
Blood type other than "0"	71,6	76			88			
Malignancy	6,2	12,7		12				10
Inflammatory bowel disease	6,2	0,7		10		2		4,2
Splenectomy	2,5	3,4		5,5				1,6
Pacemaker	2,5	0,9		4				0,13


1. *Pepke-Zaba et al, Circulation 2011;124:1973.,*
2. *Lang et al, Thromb Haemost 2013;110:83-91.,*
3. *Bonderman D et al. Eur Respir J 2009;33:325–31.,*
4. *Bonderman D et al. Thromb Haemost 2003;90:372–6.,*
5. *Condliffe R et al. Eur Respir J 2009;33:332–8.,*
6. *Yang S et al. J Thorac Dis 2015;7:1927-38.,*
7. *Klok F A et al. J Thromb Haemost 2016;14:121-128.*



Manažment CTEPH na Slovensku

Komplexný manažment CTEPH

- diagnostika CTEPH
- indikácia PEA a BPA v kooperácii so zahraničnými expertnými centrami
- špecifická liečba
- dispenzarizácia



**Klinika kardiológie a
angiológie LF SZU a
NÚSCH a.s. Bratislava**

MZ SR

štatút expertízneho
pracoviska pre CTEPH



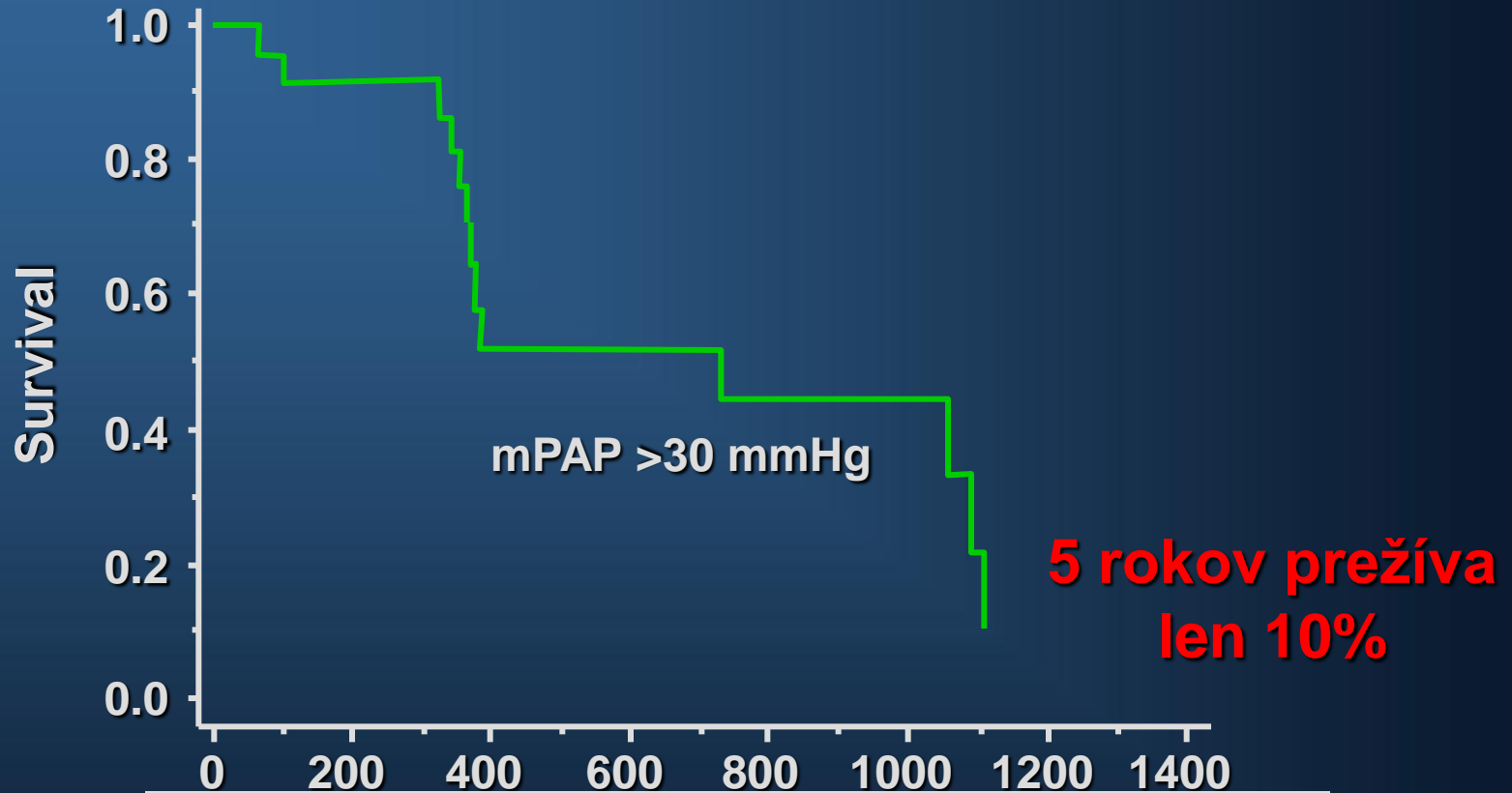
podľa Odporúčaní ESC na pôde špecializovaného pracoviska



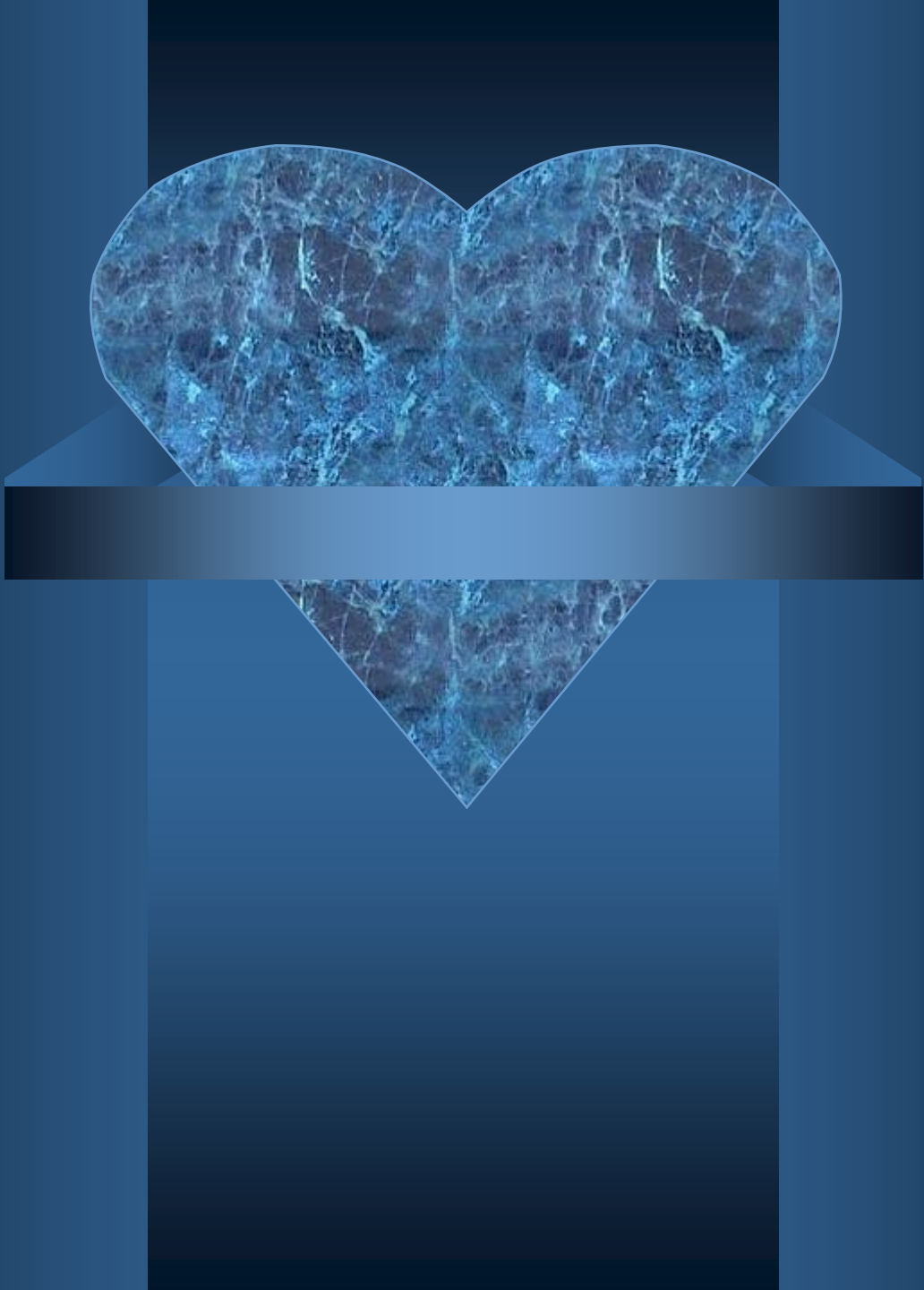
Záver

- CTEPH → **záhadná choroba**
- **Početné riziká vzniku choroby:**
 - **Pacienti po „určitej“ APE**
 - **Pacienti s laboratórnymi a klinickými stavmi:**
splenektómia, infikované VA skraty a KS elektr.,
KS iná ako „0“, hypotyreóza,...
 - genetická predispozícia??
- **Dokonalejšie poznanie rizikových stavov** → lepšie poznanie patofyziológie → a tým zlepšenie zdravotnej starostlivosti

Neliečená CTEPH má hrozivú prognózu



**Aké sú diagnostické a
liečebné možnosti?**





Slovenská zdravotnícka
univerzita

Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH a.s. Bratislava



Národný ústav
srdcovocievnych
chorôb

štatút expertízneho pracoviska pre CTEPH
simkova@nusch.sk



Vďaka za spoluprácu dr. Veselému

KNM OÚSA



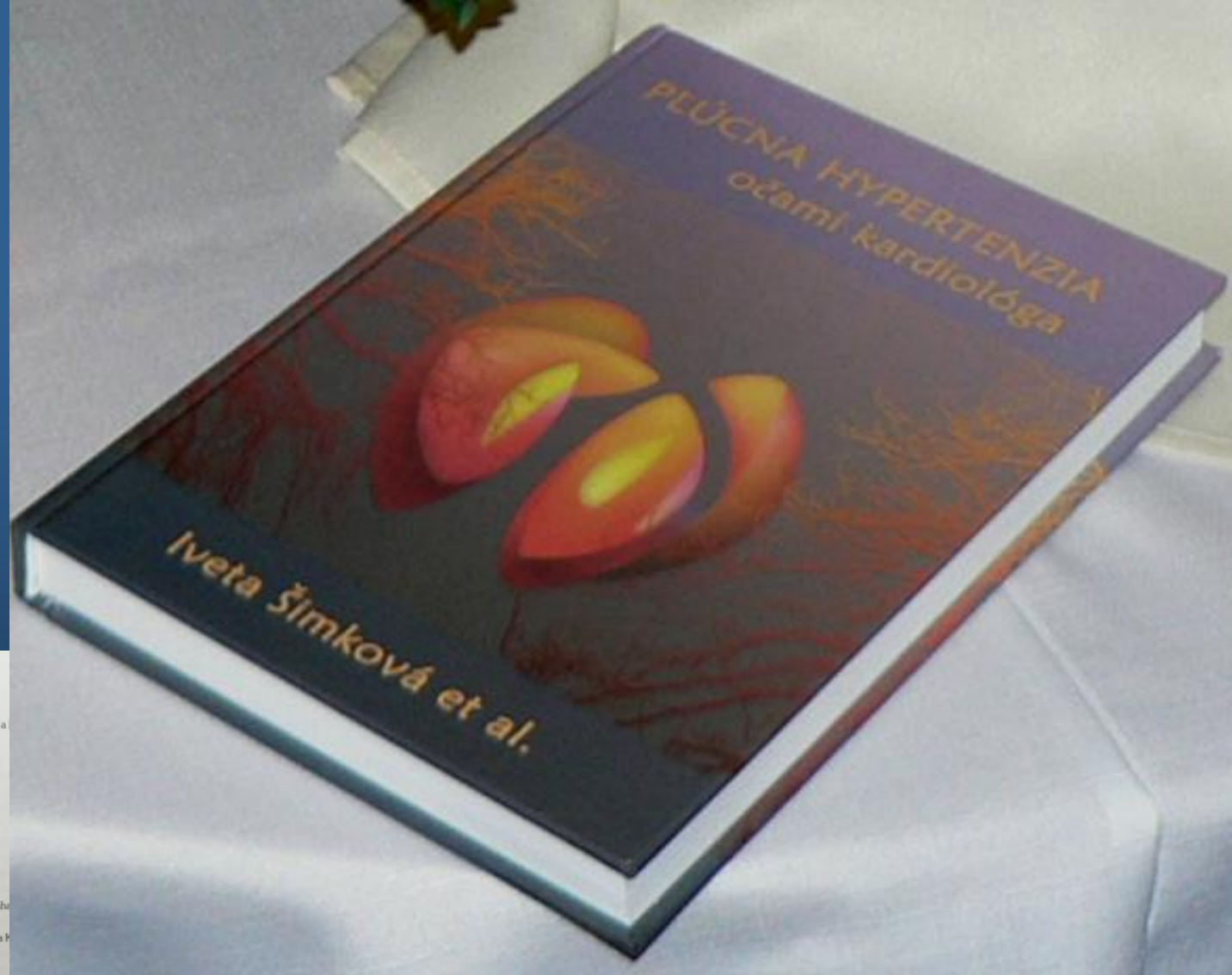
SKÚSENOSŤ

JE ZDROJOM

KAŽDÉHO SKUTOČNÉHO

UMENIA A VEDY

ALBERT EINSTEIN



EDITOR

Doc. MUDr. Iveta Šimková, CSc., FESC

Katedra kardiologie a angiologie Fakulty zdravotnických špecializačných štúdií SZU a NUSCH, a.s., Bratislava

AUTORI KAPITOL

Prof. MUDr. Ivan Hulin, DrSc.

Ústav patologickej fyziologie Lekárskej fakulty UK, Bratislava

MUDr. Pavel Jansa

II. interní klinika kardiologie a angiologie I. Lékařské fakulty KU a VFN, Praha

MUDr. Monika Kaldarárová, PhD.

Detské kardiocentrum NUSCH, a.s., Bratislava

Doc. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc.

II. chirurgická klinika, kardiovaskulární chirurgie I. Lékařské fakulty KU a VFN, Praha

MUDr. Marcela Tavačová

Katedra kardiologie a angiologie Fakulty zdravotnických špecializačných štúdií SZU a NUSCH, a.s., Bratislava

Prof. MUDr. Peter Šimko, CSc.

Klinika úrazovej chirurgie SZU a FN, Bratislava

Doc. MUDr. Iveta Šimková, CSc., FESC

Katedra kardiologie a angiologie Fakulty zdravotnických špecializačných štúdií SZU a Kardiologická klinika NUSCH, a.s., Bratislava

MUDr. Ivan Vulev, PhD.

Oddelenie diagnostickej a intervenčnej rádiologie NUSCH, a.s., Bratislava

RECENZENTI

Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC

II. interní klinika kardiologie a angiologie I. Lékařské fakulty KU a VFN, Praha

Assoc. Prof. Dr. Diana Bondermann

Department of Internal Medicine II, Division of Cardiology and Vienna General Hospital, Medical University of Vienna, Vienna

Prof. MUDr. Róbert Hatala, CSc.

Kardiologická klinika NUSCH, a.s., a Katedra kardiologie a angiologie Fakulty zdravotnických špecializačných štúdií SZU, Bratislava

*Šimková et al. Plúcna hypertenzia očami kardiológa.
SAP, Bratislava 2009, 344s.*



SLOVENSKÁ ZDRAVOTNÍCKA UNIVERZITA V BRATISLAVE
LEKÁRSKA FAKULTA

RIZIKOVÉ FAKTORY CHRONICKEJ TROMBOEMBOLICKEJ
PEŤICNEJ HYPERTENZIE

Dizertačná práca

2016
MUDr. Marcela Boháčková



Maxdorf, Praha 2017, 382s.

AUTOŘI

- Doc. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D., II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha
- Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

SPOLUAUTOŘI

- MUDr. Hikmet Al-Hiti, Ph.D., Klinika kardiologie, Kardiocentrum, IKEM, Praha
- MUDr. David Ambrož, II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha
- Prof. MUDr. Oldřich Eliška, DrSc., Anatomický ústav, 1. LF UK, Praha
- MUDr. Samuel Heller, Ph.D., II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha
- MUDr. Regina Herčíková, II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha
- Doc. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D., 1. interní klinika – kardiologická, LF UP a FN Olomouc
- Prof. MUDr. Václav Chaloupecký, CSc., Dětské kardiocentrum 2. LF UK a FN Motol
- MUDr. Milan Chovanec, Ph.D., Oddělení kardiologie, Nemocnice Na Homolce a Ústav fyziologie, 2. LF UK, Praha
- MUDr. Monika Kaldararová, Ph.D., Klinika kardiologie a angiologie LF SZU a NÚSCH-DKC, a.s., Bratislava
- MUDr. Jan Kaván, Radiodiagnostická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha
- MUDr. Jana Kociánová, Oddělení plicní a funkční diagnostiky, MephaCentrum a.s., Ostrava-Poruba
- MUDr. Jozef Kubinyi, Ph.D., FEBNM, Ústav nukleární medicíny, 1. LF UK a VFN, Praha
- Prof. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc., II. chirurgická klinika kardiiovaskulární chirurgie, 1. LF UK a VFN, Praha
- Prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha
- MUDr. Martin Mašek, Ph.D., Radiodiagnostická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha
- Doc. MUDr. Vojtěch Melenovský, CSc., Klinika kardiologie, Kardiocentrum, IKEM, Praha
- MUDr. Jan Mrózek, Oddělení kardiiovaskulární, FN Ostrava
- Doc. MUDr. Jaroslav Ort, CSc., Radiodiagnostická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha
- Prof. MUDr. Tomáš Paleček, Ph.D., II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha
- Doc. MUDr. Jana Rubáčková Popelová, CSc., Kardiocentrum, odd. kardiochirurgie, Nemocnice Na Homolce, Praha
- Prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc., FESC, FACC, Klinika kardiologie a angiologie LF SZU a NÚSCH, a.s., Bratislava
- Prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, FCMA, Klinika kardiologie IKEM, Praha

RECENZENTI

- Prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D., I. interní kardiologiická klinika, FN Hradec Králové
- Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc., III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, 1. LF UK a VFN, Praha

