



Původní sdělení | Original research article

Význam echokardiografie a kardiomarkerů v predikci hospitalizační mortality a dlouhodobého rizika mozkových infarktů u pacientů s plicní embolií

(Role of echocardiography and cardiac biomarkers in prediction of in-hospital mortality and long-term risk of brain infarction in pulmonary embolism patients)

David Vindiš^a, Martin Hutrya^a, Daniel Šaňák^b, Michal Král^b, Eva Čecháková^c, Jana Zapletalová^d, Simona Littnerová^e, Tomáš Adam^f, Jan Přechek^a, Miloš Táborský^a

^a I. interní klinika – kardiologická, Univerzita Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

^b Komplexní cerebrovaskulární centrum, Neurologická klinika, Univerzita Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

^c Radiologická klinika, Univerzita Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

^d Ústav lékařské biofyziky, Univerzita Palackého, Olomouc, Česká republika

^e Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

^f Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 17. 4. 2017

Přepřeván: 24. 4. 2017

Přijat: 25. 4. 2017

Dostupný online: 25. 5. 2017

Klíčová slova:

Echokardiografie

Magnetická rezonance

Mortalita

Mozkový infarkt

Natriuretické peptidy

Plicní embolie

Srdeční troponin

SOUHRN

Úvod: Cílem prospektivní studie bylo stanovení významu echokardiografie a kardiomarkerů v predikci hospitalizační mortality a rizika mozkových infarktů během 12měsíčního sledování u pacientů s plicní embolií (PE) léčených antikoagulační terapií.

Metody: Prospektivně bylo vyšetřeno 88 pacientů s akutní PE (39 mužů, průměrný věk 63 let), kteří byli sledováni po dobu 12 měsíců. Osmasedmdesát pacientů bylo v úvodu vyšetřeno magnetickou rezonancí (MR) mozku a transezofageální echokardiografií (TEE).

Po 12 měsících sledování 58 pacientů podstoupilo kontrolní MR mozku. Hospitalizační mortalita a výskyt ischemických cévních mozkových příhod (CMP)/ischemických lézí mozku (ILM) byly analyzovány na základě výsledku echokardiografie (přítomnost patentního foramen ovale s průkazem pravolevého zkratového toku – PFO/RLS; poměr rozměru pravé a levé komory [right ventricular to left ventricular diameter ratio, RV/LD]; systolická exkurze trikuspidálního anulu [tricuspid annulus plane systolic excursion, TAPSE]; vrcholová systolická rychlost trikuspidálního anulu – S_r; odhad systolického tlaku v plicnici [pulmonary artery systolic pressure, PASP]) a výsledných hodnot kardiomarkerů (N-terminální konec prohormonu natriuretického peptidu B [N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP] a srdeční troponin T [cTnT]).

Výsledky: Z 88 pacientů s PE byla u 11 (12,5 %) jedinců stanovena vysoce riziková forma PE, u 24 (27,3 %) PE s vyšším středním rizikem, u 19 (21,6 %) PE s nižším středním rizikem a u 34 (38,6 %) pacientů nízkoriziková forma PE. Jedenáct (10,2 %) pacientů zemřelo v průběhu hospitalizace, z toho 6 z 9 (66,6 %) s vysoce rizikovou formou PE a 3 z 24 (12,5 %) s vyšším středním rizikem PE. cTnT (odds ratio [OR] 4,3; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,59–31,3, $p = 0,014$), NT-proBNP (OR 14,2 [95% CI 1,5–133,4], $p = 0,02$), RV/LD $\geq 0,79$ (OR 36,6 [95% CI 4,2–316,4], $p = 0,001$), TAPSE (OR 0,55 [95% CI 0,34–0,92], $p = 0,022$) a PASP $\geq 51,5$ mm Hg (OR 33,3 [95% CI

Adresa: Doc. MUDr. Martin Hutrya, Ph.D., FESC, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: martinhutrya@seznam.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.04.003

3,8–292,6], $p = 0,022$) predikovaly hospitalizační mortalitu. Sedmnáct pacientů (19,3 %) prodělalo CMP ($n = 8$) nebo u nich byly zaznamenány nové ILM ($n = 9$). V multivariální analýze byly PFO/RLS (OR 27,1 [95% CI 3,0–245,3], $p = 0,003$) a $S_T \leq 14,5$ cm/s (OR 34,1 [95% CI 3,4–344,0], $p = 0,003$) identifikovány jako nezávislé prediktory rizika CMP/infarktu myokardu (IM).

Závěry: U pacientů s akutní PE srdeční troponin T, NT-proBNP, dilatace/systolická dysfunkce pravé komory a plicní hypertenze predikují hospitalizační mortalitu. Přítomnost PFO/RLS a S_T jsou asociovány s rizikem CMP a rozvojem nových mozkových ischemických lézí.

© 2017, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Introduction: The aim of prospective study was to evaluate the ability of echocardiography and cardiac biomarkers to predict in-hospital mortality and the risk of brain infarction during a 12-month follow-up period (FUP) with anticoagulation in pulmonary embolism (PE) patients.

Methods: Eighty-eight consecutive acute PE patients (39 men, mean age 63 years) were enrolled; 78 underwent baseline echocardiography and brain magnetic resonance imaging (MRI). After a 12-month FUP, 58 underwent brain MRI. In-hospital mortality and the rates of new ischemic brain lesions (IBL) on MRI with clinical ischemic stroke (IS) events were predicted based on echocardiography (patent foramen ovale presence with right-to-left shunt – PFO/RLS; right/left ventricle diameter ratio – RV/LD; tricuspid annulus plane systolic excursion – TAPSE; tricuspid annulus systolic velocity – S_T ; pulmonary artery systolic pressure – PASP) and biomarkers results (amino-terminal fragment of brain natriuretic peptide – NT-proBNP and cardiac troponin T – cTnT).

Results: Our series involved 88 patients, of whom 11 (12.5%) presented high-risk PE, 24 (27.3%) intermediate-high risk PE, 19 (21.6%) intermediate-low risk PE and 34 (38.6%) patients had low risk PE.

Nine patients (10.2%) died during hospitalization including high-risk PE [6/9 (66.6%)] and intermediate-high-risk PE [3/24 (12.5%)]. cTnT [odds ratio (OR) 4.3; 95% confidence interval 0.59–31.3, $p = 0.014$], NT-proBNP (OR 14.2 [1.5–133.4], $p = 0.02$), RV/LD ≥ 0.79 (OR 36.6 [4.2–316.4], $p = 0.001$), TAPSE (OR 0.55 [0.34–0.92], $p = 0.022$) and PASP ≥ 51.5 mmHg (OR 33.3 [3.8–292.6], $p = 0.022$) were predictors of in-hospital mortality. Seventeen patients (19.3%) experienced IS ($n = 8$) or new IBL ($n = 9$). On multivariate analysis, PFO/RLS (OR 27.1 [3.0–245.3], $p = 0.003$) and $S_T \leq 14.5$ cm/s (OR 34.1 [CI 3.4–344.0], $p = 0.003$) were independent predictors of IS and IBL risk.

Conclusions: High blood troponin T, NT-proBNP, RV dilatation/systolic dysfunction and pulmonary hypertension predicted in-hospital mortality. PFO/RLS presence and S_T were predictors of clinically apparent/silent brain infarction.

Keywords:

Brain infarction
Cardiac troponin
Echocardiography
Magnetic resonance imaging
Mortality
Natriuretic peptides
Pulmonary embolism

Úvod

Plicní embolie (PE) je časté kardiovaskulární onemocnění, které ročně postihuje 100 až 200 osob na 100 000 obyvatel [1]. Vysoce riziková forma PE má stále vysokou míru úmrtnosti a je komplikována oběhovou zástavou, rozvojem kardiogenního šoku nebo přetrvávající systémovou hypotenzí [2,3]. Dysfunkce/dilatace pravé komory je určujícím faktorem klinické závažnosti PE a může být detekována v rámci vyšetření angiografie plicnice výpočetní tomografií (CTA), sérových koncentrací srdečních troponinů T/I a natriuretických peptidů. Nejpřesněji je však dysfunkce pravé komory hodnocena pomocí echokardiografie [4–6].

Paradoxní embolie byla popsána u pacientů s akutní PE se současně prokázaným patentním foramen ovale (PFO) a přítomnost PFO byla označena jako významný prediktor nepříznivého klinického průběhu u těchto pacientů [7]. U pacientů s PE a PFO byl prokázán zvýšený výskyt klinicky němých ischemických lézí mozku (ILM), zvláště u pacientů s významnou dysfunkcí pravé komory, která vedla k pravo-levému zkratovému toku přes PFO v akutní fázi PE [8].

Magnetická rezonance (MR) mozku spolehlivě diagnostikuje ILM a použití difúzí váženého zobrazení umožňuje přesnou detekci akutní mozkové ischemie.

Cílem uvedené prospektivní studie bylo stanovení významu echokardiografie a kardiomarkerů v predikci hospitalizační mortality a rizika klinicky manifestních nebo

němých mozkových infarktů během 12měsíčního sledování u pacientů s PE léčených antikoagulační terapií.

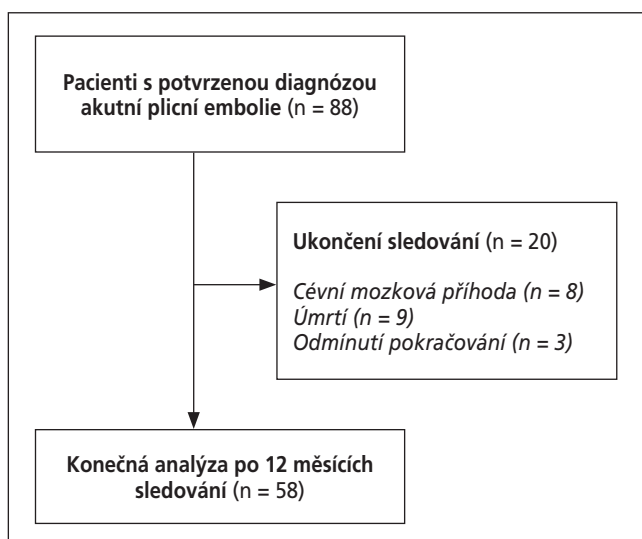
Studijní populace a metodika

Byla realizována prospektivní observační monocentrická studie zahrnující všechny konsekutivní pacienty s první neprovokovanou atakou plicní embolie, kteří byli hospitalizováni na jednotce intenzivní péče v nemocnici terciární péče.

Cílem bylo stanovení významu echokardiografie a kardiomarkerů v predikci hospitalizační mortality a rizika mozkových infarktů během 12měsíčního sledování u pacientů s plicní embolií (PE) užívajících adekvátně vedenou perorální antikoagulační léčbu (OAC).

Osmaosmdesát konsekutivních pacientů s akutní PE bez předchozí antikoagulační léčby bylo zařazeno do studie v letech 2010 a 2013. Akutní PE byla potvrzena s jasně pozitivním nálezem na angiografii plicnice v rámci vyšetření CTA. Všechna vyšetření CT byla analyzována a interpretována atestovaným radiologem nezávisle na klinických údajích.

U všech sledovaných pacientů byl zaznamenán typ počáteční léčby PE (antikoagulace nebo trombolýza), následně všichni pacienti podstoupili antikoagulační léčbu po dobu jednoho roku. V úvodu všichni pacienti podstoupili: 1) kontrastní transezofageální echokardiografii zaměřenou na



Obr. 1 – Diagram znázorňující uspořádání studie a její průběh

morfologii/funkci obou komor, detekci PFO a intrakardiálního zkratu; 2) MR mozku zaměřenou na detekci mozkových ischemických lézí; 3) laboratorní vyšetření kardiomarkerů. Při kontrole všichni pacienti absolvovali transthorakální echokardiografii a kontrolní MR mozku (obr. 1).

Echokardiografie

Echokardiografická vyšetření byla provedena na přístroji Vivid 7 (GE Healthcare Technologies, Waukesha, Wisconsin, USA) vybaveného M3S sondou (2–5 MHz) a transezofageální sondou 6T (2,9–7 MHz). Pacienti podstoupili echokardiografické vyšetření vstupně se zaměřením na kvantifikaci morfologie, globální longitudinální systolické funkce a deformace pravé komory v rámci hospitalizace pro akutní plicní embolii (první den hospitalizace v rámci časné rizikové stratifikace pacienta) a s odstupem 12 měsíců.

Pacienti byli v rámci protokolu vyšetřováni v poloze na levém boku při klidné respiraci, přičemž registrované sekvence k následnému hodnocení byly získány v klidném výdechu k minimalizaci translačních pohybů srdce.

Longitudinální systolická funkce pravé komory byla kvantifikována pomocí parametrů získaných z apikální čtyřdutinové projekce (A4C) pomocí M-mode a pulsní tkáňové dopplerovské echokardiografie: systolická exkurze trikuspidálního anulu (TAPSE, měřená v mm) a vrcholová systolická rychlost trikuspidálního anulu (S_T měřeno v cm/s). Regionální a globální funkce levé a pravé komory byly analyzovány pomocí projekcí dle nedávných doporučení [9,10].

Transezofageální echokardiografie (TEE) byla provedena během prvního týdne hospitalizace pomocí echokardiografického přístroje Vivid 7 (GE Healthcare Technologies, Waukesha, Wisconsin, USA) vybaveného TEE 6T sondou (2,9–7 MHz) se zaměřením na detekci patentního foramen ovale (PFO), detekci pravolevého zkratového toku, aneurysma síňového septa (ASA), tranzientní tromby pravého srdce a další srdeční zdroje systémové/paradoxní embolie.

PFO bylo diagnostikováno vizualizací levoprávého, pravolevého nebo bidirekčního zkratového toku pomo-

cí barevné dopplerovské echokardiografie v TEE jícnové bikavální projekci. Při kontrastním jícnovém vyšetření byl podán 6% roztok hydroxyetylškrobu do levé antekubitální žíly. Z midezofageální bikavální projekce se zaměřením na mezisíňové septum byl hodnocen průnik bublin kanálem PFO do levostranných oddílů při Valsalvově manévru. Za průkaz pravolevého zkratu byl považován výskyt kontrastního média v levé síni ve třech cyklech od okamžiku kompletní opacifikace kontrastu v pravé síni.

Detailní hodnocení nálezů bylo prováděno off-line v prostředí archivačního programu EchoPac 7 Option (verze BT 10.0.0) dvěma nezávislými hodnotiteli.

Magnetická rezonance

MR mozku byla provedena během hospitalizace pacienta pro akutní PE a po 12měsíčním sledování pomocí přístroje Magnetom Symphony 1.5 T Maestro (Siemens, Erlangen, Německo).

Protokol MR obsahoval následující sekvence: T2 vážená turbo spin echo (TSE); fluid attenuated inversion recovery (FLAIR); difúzi vážené zobrazení – diffusion-weighted imaging (DWI); a 3D time-of-flight MR angiografie (TOF MRA).

Analýza zobrazování byla provedena atestovanými neuroradiology, kteří byli zaslepeni vůči ostatním výsledkům včetně přítomnosti PFO. Akutní ischemické léze byly hodnoceny na DWI sekvencích a nové ischemické léze byly identifikovány sekvencemi FLAIR.

Klinické hodnocení nové ischemické příhody

Všichni pacienti s podezřením na nové klinicky manifestní cévní mozkové příhody (CMP) byli vyšetřeni atestovaným neurologem se zkušenostmi s cerebrovaskulární problematikou.

K hodnocení závažnosti nových ischemických příhod byla použita škála National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [11,12].

Zobrazení mozkových tepen

Všichni pacienti podstoupili MR angiografii intrakraniálních tepen a ultrazvukové vyšetření karotid a vertebrálních tepen.

Laboratorní vyšetření

Všechny laboratorní analýzy byly provedeny v certifikovaných laboratořích naší nemocnice. Sérové koncentrace N-terminálního konce prohormonu natriuretického peptidu B (NT-proBNP) byly bezprostředně po odběru stanoveny pomocí elektrochemiluminiscenční metody (Elecsys proBNP gen 2, Cobas 8000 e602, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo). Dolní limit detekce byl 5 ng/l, variační koeficient intra-assay (CV) < 1,8 % a inter-assay CV < 3,1 %.

Srdeční troponin T (hs-cTnT) byl detekován za použití elektrochemiluminiscenční imunoanalýzy (Elecsys Troponin T, Cobas 8000 e602, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo). Dolní limit detekce byl 5 ng/l, CV při 13 ng/l 10 %, intra-assay CV < 4,8 % a inter-assay CV < 5,2 %. Horní referenční limit byl stanoven na 14 ng/l.

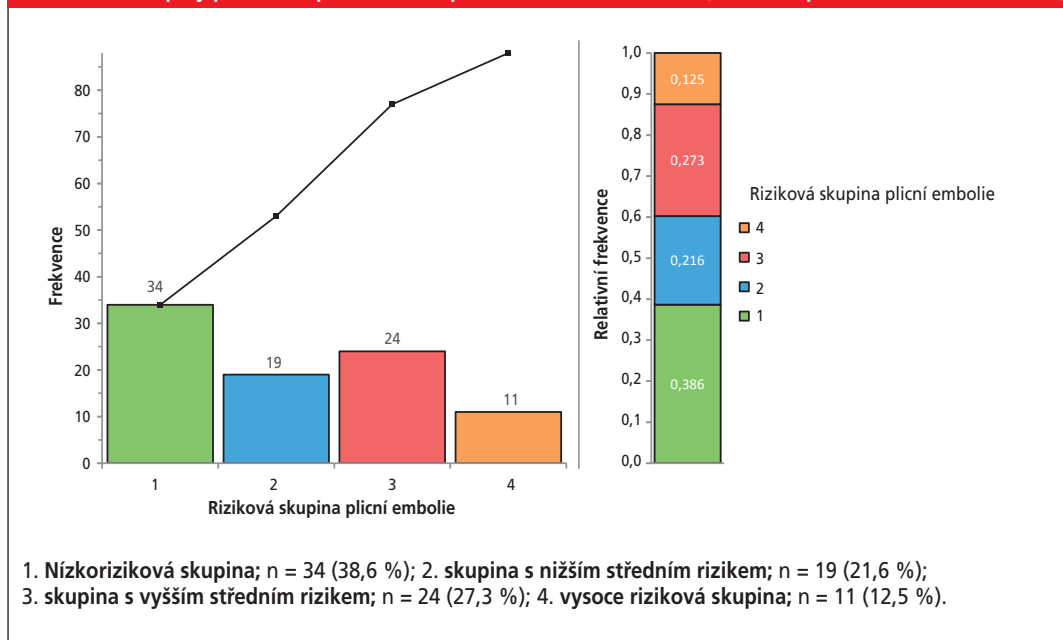
Statistická analýza

Pro popis dat byla použita standardní popisná statistika, absolutní a relativní četnost kategorií pro kategoriální

Tabulka 1 – Základní charakteristiky souboru							
	Celak (n = 88)	Úmrtí + (n = 9)	Úmrtí - (n = 79)	p	CMP*/ILM + (n = 17)	CMP*/ILM - (n = 71)	p
VSTUPNÍ CHARAKTERISTIKY							
Muži, n (%)	39 (50,0 %)	0 (0 %)	39 (49 %)	0,005	6 (35 %)	33 (42 %)	0,4
Věk (roky)	62,7/66,0 (33,0–81,0)	62,5/66,0 (52,2–74,0)	61,0/68,0 (45,7–73,3)	0,59	70,2/73,0 (64,7–77,3)	60,9/64,0 (48,0–74,0)	0,019
Body-mass index (BMI), kg/m ²	29,3/29,4 (19,7–37,1)	30,0/29,4 (24,9–35,67)	29,0/29,1 (27,7–32,1)	0,64	30,8/29,8 (24,9–35,9)	28,9/29,0 (27,6–32,0)	0,28
Výsocy riziková kategorie plicní embolie, n (%)	11 (12,5)	3 (33,3)	6 (66,6)	0,046	2 (11,8)	9 (12,7)	0,92
sPESI [†] (body)	0,8 ± 0,9	1,2 ± 1,2	0,5 ± 0,7	0,044	0,8 ± 0,9	0,5 ± 0,8	0,11
PŘIDRUŽENÁ ONEMOCNĚNÍ V ANAMNÉZE							
Ischemická choroba dolních končetin, n (%)	3 (3,8)	1 (11,1)	2 (2,5)	0,41	1 (5,8)	2 (2,8)	0,514
CMP [‡] , n (%)	6 (7,7)	4 (4,4)	2 (2,5)	0,75	2 (11,7)	4 (5,6)	0,284
Ischemická choroba srdeční, n (%)	11 (14,1)	5 (5,5)	6 (7,6)	0,68	3 (17,6)	8 (11,2)	0,48
Chronická renální insuficience, n (%)	2 (2,2 %)	1 (11,1)	1 (1,2)	0,58	1 (5,9)	1 (1,4)	0,41
Pokročilé plicní onemocnění [§] , n (%)	4 (5,1 %)	1 (11,1)	3 (3,8)	0,621	2 (11,7)	2 (2,8)	0,189
Arteriální hypertenze, n (%)	48 (61,5 %)	7 (77,7)	41 (51,8)	0,661	10 (58,8)	38 (53,5)	0,87
Fibrilace síní, n (%)	9 (11,5 %)	1 (11,1)	8 (10,1)	0,92	2 (11,7)	7 (9,9)	0,76
Diabetes mellitus 2. typu, n (%)	13 (19,2 %)	3 (33,3)	10 (12,6)	0,721	4 (23,5)	9 (12,7)	0,21
LÉČBA PLICNÍ EMBOLIE							
*UFH/LMWH/warfarin, n (%)	75 (96,2)	6 (66,6)	69 (87,3)	0,317	15 (88,2)	60 (75,9)	0,74
LMWH/edoxaban nebo warfarin, n (%)	3 (3,8)	1 (11,1)	2 (2,5)	0,28	2 (11,7)	1 (2,9)	0,65
[‡] Vstupně trombolýza, n (%)	11 (12,5)	6 (66,6)	3 (33,3)	0,046	2 (11,7)	9 (11,3)	0,92
VSTUPNÍ ECHOKARDIOGRAFIE							
[†] End-diastolický rozměr pravé komory (mm)	43,1/42,0 (37,2–46,2)	45,3/45,0 (39,5–48,0)	40,9/41,0 (35,7–46,0)	0,194	41,3/40,5 (37,8–45,2)	41,4/41,0 (35,4–47,0)	0,99
[‡] Poměr rozměrů pravé/levé komory	0,71/0,66 (0,56–0,79)	1,09/1,2 (0,82–1,35)	0,67/0,65 (0,56–0,76)	0,0001	0,74/0,71 (0,54–0,82)	0,71/0,65 (0,57–0,78)	0,58
[§] PASP (mm Hg)	40,3/35,0 (24,0–35,4)	63,7/30,0 (48,3–67,0)	36,9/29,0 (23,1–48,2)	0,002	42,1/45,0 (29,2–53,7)	39,8/33,5 (23,1–55,5)	0,32
Tlak v pravé síni (mm Hg)	3,6/5 (0,0–5,0)	6,3/5 (5,0–10,0)	3,3/5 (0,0–5,0)	0,034	3,3/2,5 (0,0–5,0)	3,7/5 (0,0–5,0)	0,64
Pravolevý zkrat, n (%)	30 (34,1)	3 (33,3)	27 (34,2)	0,24	11 (68,8 %)	19 (27,9)	0,002
[¶] Vrcholová rychlost TA – S ₁ (cm/s)	15,4/15,0 (12,0–18,0)	11,8/10,0 (10,0–16,1)	15,6/15,0 (12,7–18,0)	0,101	12,7/12,0 (11,3–14,0)	16,0/16,0 (13,4–18,0)	0,005
TAPSE (mm)	24,1/24,0 (21,0–28,0)	15,0/15,0 (12,5–17,5)	24,4/24,0 (22,4–28,3)	0,007	21,9/22,0 (18,0–24,7)	24,6/24,0 (22,0–28,0)	0,04
SRDEČNÍ BIOMARKERY							
^{¶¶} NT-proBNP (ng/L)	2 744,3/1 276,0 (63,9–10 144,0)	6 931,9/1 949,5 (2 777,4–8 510,3)	2 241,8/894,2 (192,5–3 188,3)	0,014	2 250,9/1 486,5 (341,4–4 136,4)	2 851,2/1 247,5 (186,4–4 136,3)	0,48
Troponin T (ng/L)	11,002/2,00 (0,00–33,00)	36,00/14,00 (3,00–22,00)	7,00/2,00 (0,00–6,00)	0,019	0,240/0,03 (1,00–18,00)	7,00/2,00 (0,00–7,00)	0,17

Hodnoty p uvedené tučnou kurzivou < 0,05 byly považovány za statisticky signifikantní.
Absolutní a relativní četnosti kategorií pro kategoriální proměnné: * CMP/ILM – ischemická cévní mozková příhoda/ischemická léze mozku na magnetické rezonanci, [†]sPESI – simplified Pulmonary Embolism Severity Index – zjednodušená varianta indexu závažnosti plicní embolie, [‡]chronická obstrukční plicní nemoc (n = 3, FEV₁ < 60 %), intersticiální plicní proces (n = 1, TLC < 70 %).
[§]UFH/LMWH – nefrakcionovaný heparin/nizkomolekulární heparin, [¶]TA – rekombinantní tkáňový aktivátor plazminogenu, ^{¶¶}end-diastolický rozměr v bazálním segmentu apikální čtyřlůžkové projekce, ^{||}PASP – pulmonary artery systolic pressure – systolický tlak v plicnici, ^{|||}TA – trikuspidální anulus, ^{|||}TAPSE – trikuspidální anulus, ^{|||}NT-proBNP – N-termální konec prohormonu natriuretického peptidu B.

Tabulka 2 – Skupiny pacientů s plicní embolií podle rizikové stratifikace (absolutní počet a relativní frekvence)



proměnné a průměr spolu s mediánem doplněným o 5- až 95percentilový rozsah pro spojité proměnné. Vzhledem k abnormální distribuci hodnot většiny parametrů (Shapirův-Wilkův test) byly provedeny neparametrické analýzy.

Srovnání kategorií pacientů bylo provedeno pomocí Mannova-Whitneyho U testu pro spojité proměnné. Fisherův exaktní test s korekcí významnosti podle Bonferoniho a s adjustovanou reziduální analýzou byly použity k porovnání rozdílů mezi hodnocenými skupinami (nemocniční mortalita ano vs. ne, ischemická mozková příhoda/mozkový infarkt ano vs. ne).

K identifikaci optimálních hraničních hodnot rozhodovacího rámce byla použita analýza receiver operating curve (ROC). Výsledky analýzy ROC jsou popisovány kvantitativně parametrem plocha pod křivkou (area under curve, AUC), 95% intervalem spolehlivosti a vypočtenou senzitivitou, respektive specifitou pro optimální hraniční hodnoty odvozené z ROC.

Rizikové faktory pro mozkové infarkty na MR mozku byly stanoveny pomocí poměru šancí (OR) odvozeného z logistické regrese a doplněným o 95% interval spolehlivosti. Hodnota $p = 0,05$ byla použita jako hranice statistické významnosti ve všech testech. Data od pacientů, kteří odmítli účast v rámci kontrolní vizity, nebyla dále analyzována.

Analýza byla provedena v prostředí softwaru IBM SPSS 22 pro Windows (Release 22.0.0, IBM Corporation 2013) a R 3.0.2 (R Development Core Team (2014)).

Etické aspekty

Celá studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací z roku 1975 (revidovanou v roce 2004 a 2008). Studie byla schválena místní etickou komisí naší nemocnice. Všichni pacienti před podpisem podepsali formulář s informovaným souhlasem.

Výsledky

Základní charakteristiky

Výchozí demografické, echokardiografické a laboratorní charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 1.

Na základě výsledků hospitalizační mortality a kumulace kombinovaného cílového ukazatele výskytu klinicky manifestních CMP/IML detekovaných vyšetřením MR mozku byla celá skupina pacientů ($n = 88$) rozdělena do podskupin: úmrtí během hospitalizace ano ($n = 9$) versus ne ($n = 79$) a CMP/IML ano ($n = 17$) versus ne ($n = 71$). Mezi podskupinami pacientů nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v klinických parametrech.

Vysoce riziková forma akutní PE byla diagnostikována u 11 (12,5 %) pacientů, středně vysoké riziko u 24 (27,3 %) pacientů, středně nízké riziko u 19 (21,6 %) pacientů a nízkoriziková forma PE u 34 (38,6 %) pacientů (tabulka 2).

Osmašedesát pacientů (87,2 %) bylo iniciálně léčeno nízkomolekulárním heparinem (LMWH) a následně převedeno na warfarin. Sedm (8,9 %) pacientů bylo léčeno pouze LMWH (warfarin kontraindikován). Devět (11,5 %) pacientů s vysoce rizikovou PE bylo iniciálně léčeno intravenózní systémovou trombolýzou. Tři (3,8 %) pacienti byli léčeni studijní medikací (randomizované zaslepené užívání edoxabanu nebo warfarinu).

Všichni pacienti byli následně léčeni antikoagulační léčbou po dobu 12 měsíců. Pacienti, kteří zemřeli ($n = 9$), prodělali klinicky manifestní CMP ($n = 8$) a odmítli se zúčastnit dalšího sledování ($n = 3$).

Predikce hospitalizační mortality

Devět pacientů (10,2 %) zemřelo během hospitalizace, včetně šesti pacientů s vysoce rizikovou formou PE (66,6 %) a tří pacientů se středně rizikovou formou PE (12,5 %). Šest úmrtí (66 % všech úmrtí v nemocnici) bylo asociováno s PE, u tří úmrtí nebyla zaznamenána přímá spojitost s PE.

Pouze koncentrace cTnT v séru diskriminovaly skupinu pacientů s vysoce rizikovou PE od nerizikových forem PE ($0,18 \pm 0,31$ vs. $0,05 \pm 0,09$ ng/l, $p = 0,006$).

V logistické regresní analýze srdeční troponin T (odds ratio [OR] 4,3; 95% interval spolehlivosti 0,59–31,3, $p = 0,014$), NT-proBNP (OR 14,2 [95% CI 1,5–133,4], $p = 0,02$), RV/LD $\geq 0,79$ (OR 36,6 [95% CI 4,2–316,4], $p = 0,001$), TAPSE (OR 0,55 [95% CI 0,34–0,92, $p = 0,022$) a PASP $\geq 51,5$ mm Hg (OR 33,3 [95% CI 3,8–292,6], $p = 0,022$) nezávisle predikovaly hospitalizační mortalitu.

Výsledky analýzy receiver operating curve (ROC) pro biomarkery a parametry echokardiografie v predikci hospitalizační mortality s optimálními hraničními hodnotami jsou přehledně uvedeny v tabulce 3.

Predikce klinicky manifestních ischemických cévních mozkových příhod a němých ischemických lézí mozku na magnetické rezonanci

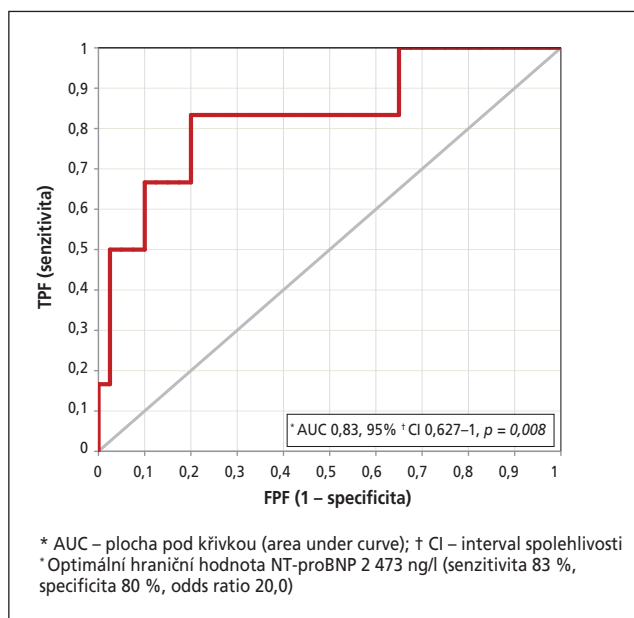
Během 12měsíčního období sledování bylo zaznamenáno osm nových klinicky manifestních cévních mozkových příhod (CMP). Klinická závažnost CMP byla hodnocena u těchto pacientů s mediánem NIHSS 6 bodů (rozmezí 2–34) a 5 (63 %) z nich prodělalo CMP v přední mozkové cirkulaci.

Vstupní hodnota parametru NT-proBNP byla identifikována jako statisticky významný prediktor následných CMP ($n = 8$) během 12měsíčního období sledování. Na základě výsledků analýzy ROC byla identifikována hraniční hodnota NT-proBNP 2 473 ng/l, která predikuje výskyt CMP během sledovaného období s 83% senzitivitou a 80% specifitou (OR 20,0, area under curve – AUC 0,83 [0,32 až 1,0], $p = 0,008$) (obr. 2).

U 17 pacientů (19,3%) byl zaznamenán kumulativní výskyt CMP ($n = 8$) nebo nové IML ($n = 9$). V multivariátní analýze byly identifikovány jako významné nezávislé prediktory CMP a IML pouze PFO/RLS (OR 27,1 [95% CI 3,0–245,3], $p = 0,003$) a $S_T \leq 14,5$ cm/s (OR 34,1 [95% CI 3,4–344,0]).

Sérové koncentrace hs-cTnT neměly prediktivní význam pro klinicky relevantní dlouhodobou prognózu a komplikace (ischemické CMP a němé mozkové infarkty).

Na vstupní MR mozku byly ischemické mozkové léze prokázány u 39 z 78 (50 %) konsekutivních pacientů s plicní embolií. PFO s pravo-levým zkratem bylo diagnostikováno u 28 pacientů (35,8 %). Na základě výsledků MR a TEE byli pacienti ($n = 78$) rozděleni podle přítomnosti mozkových infarktů a PFO/RLS do dvou podskupin. V podskupinách pacientů s RLS a bez RLS nebyl zjištěn vý-



Obr. 2 – Predikce klinicky manifestních ischemických cévních mozkových příhod během doby sledování pomocí vstupních hodnot N-terminálního konce prohormonu natriuretického peptidu B v analýze Receiver Operating Curve (ROC).

znamný rozdíl v přítomnosti ischemických lézí na vstupní MR (64% vs. 42%, $p = 0,098$) (tabulka 4).

Při kontrolním vyšetření u skupiny pacientů s novými mozkovými infarkty na MR (9 ze 58 pacientů, 16 %) byl počet pacientů s PFO/RLS signifikantně vyšší než u pacientů bez PFO/RLS (7 [77,7 %] vs. 2 [22,3 %], $p = 0,008$). Statisticky významně vyšší počet pacientů s novými ischemickými lézemi na kontrolní MR mozku byl přítomen ve skupině s PFO/RLS (7 vs. 11) ve srovnání s podskupinou bez PFO/RLS (2 vs. 38, $p = 0,002$) (tabulka 4).

V logistické regresní analýze byl pouze PFO/RLS identifikován jako nezávislý prediktor nových klinicky němých mozkových infarktů na MR (OR 6,2 [95% CI 2,2–66,8], $p = 0,002$).

Diskuse

Celková **nemocniční mortalita** v našem souboru činila 10,2 % a je v souladu s předchozími publikovanými údaji [1–3,13].

Tabulka 3 – Identifikace optimálních hraničních hodnot v analýze Receiver Operating Curve (ROC) pro predikci hospitalizační mortality na základě výsledků echokardiografie a srdečních biomarkerů

	AUC	95% CI	Hraniční hodnota	Senzitivita	Specifita	p
Troponin T (ng/l)	0,741	0,58–0,82	20	0,89	0,52	0,017
NT-proBNP (ng/l)	0,810	0,59–1,02	2 739	0,833	0,740	0,0021
RV/LD	0,890	0,77–1,01	0,789	0,889	0,821	< 0,0001
TAPSE (mm)	0,957	0,89–1,02	18,5	1	0,900	< 0,0001
PASP (mm Hg)	0,821	0,62–1,02	51,5	0,889	0,806	0,0009

AUC – oblast pod křivkou (area under curve); CI – interval spolehlivosti; NT-proBNP – N-terminální konec prohormonu natriuretického peptidu B; RV/LD – poměr end-diastolických rozměrů pravé a levé komory; TAPSE – systolická exkurze trikuspidálního anulu (tricuspid annulus plane systolic excursion); PASP – odhad systolického tlaku v plicnici (pulmonary artery systolic pressure).

Tabulka 4 – Vztah mezi přítomností patentního foramen ovale s pravolevým zkratovým tokem a detekcí ischemických lézí mozku na magnetické rezonanci

	Patentní foramen ovale s pravolevým zkratovým tokem*		
	–	+	<i>P</i> [†]
Vstupní ischemické léze mozku na [‡]MR			
–	n = 29 (58,0 %)	n = 10 (35,7 %)	0,098
+	n = 21 (42,0 %)	n = 18 (64,3 %)	
Nové ischemické léze mozku na [‡]MR během sledování			
–	n = 38 (95,0 %)	n = 11 (61,1 %)	0,002
+	n = 2 (5,0 %)	n = 7 (38,9 %)	

* Absolutní a relativní četnost kategorií.

[†] Pro kategorické parametry srovnání provedeno pomocí Fisherova exaktního testu.

[‡] MR – magnetická rezonance.

Troponin T a NT-proBNP jsou stěžejní srdeční markery při iniciační prognostické stratifikaci pacientů s akutní PE. Závěry naší studie potvrdily výsledky předchozích studií, ve kterých byly identifikovány srdeční troponin T, NT-proBNP, dilatace pravé komory, systolická dysfunkce pravé komory a plicní hypertenze jako nezávislé prediktory mortality pacientů s akutní PE [13–21].

Pouze koncentrace troponinu T v séru diskriminovaly skupinu pacientů s vysoce rizikovou formou akutní PE. Navíc srdeční troponin T byl identifikován jako nezávislý prognostický faktor hospitalizační mortality (plocha pod křivkou 0,74, *p* = 0,017). Silnější vztah mezi NT-proBNP a krátkodobou prognózou (nemocniční mortalita) byl nalezen v naší studii (plocha pod křivkou 0,81, *p* = 0,014). Hraniční absolutní hodnoty srdečního troponinu T 20 ng/L a NT-proBNP 2 739 ng/L predikovaly časné úmrtí u pacientů s PE s poměrem pravděpodobnosti 4,3 pro cTnT a 14,2 pro NT-proBNP (senzitivita 89 %, resp. 83 %, specifická 52 %, resp. 74 %, negativní prediktivní hodnota 97 %, resp. 98 %).

Zvýšené koncentrace natriuretických peptidů a srdečních troponinů T/I jsou asociovány se zvýšeným rizikem úmrtí nebo jinými nežádoucími klinickými příhodami u pacientů s akutní PE. Avšak optimální hraniční hodnoty (cut-off) pro rizikovou stratifikaci jsou stále předmětem diskusí. U hemodynamicky stabilních pacientů zvýšené koncentrace těchto kardiomarkerů pouze volně predikují krátkodobou prognózu, ale poměrně přesně identifikují benigní klinický průběh při normálních koncentracích [14–16].

Echokardiografické vyšetření je doporučeno provést jako součást diagnostického algoritmu u pacientů s podezřením na vysoce rizikovou formu akutní PE. U pacientů s nízkým a středním rizikem PE by mělo být echokardiografické posouzení morfologie/funkce pravé komory a plicní hypertenze součástí další prognostické stratifikace. Kromě dilatace/dysfunkce pravé komory může echokardiografie také identifikovat pravolevý zkratový tok přes PFO a přítomnost tranzientních srdečních trombů,

kteří jsou spojeni se zvýšenou mortalitou u pacientů s akutní PE [1].

Hlavní nálezy, které jsou typické pro PE, vznikají jako důsledek akutně zvýšeného afterloadu pravé komory a nejsou specifické, zahrnují akutně vzniklou dilataci pravé komory s poměrem mezi end-diastolickým rozměrem pravé a levé komory > 0,6, hypokinezi/longitudinální systolickou dysfunkci pravé komory a nově vzniklou plicní hypertenzi.

V naší studii hraniční hodnoty poměru RV/LD > 0,79, TAPSE > 18,5 mm a PASP > 51,5 mm Hg predikovaly hospitalizační mortalitu u pacientů s PE s poměrem pravděpodobnosti (OR) 36,6 pro poměr RV/LV, 0,55 TAPSE a 33,3 pro PASP při senzitivitě 89 %, 100 %, resp. 89 %, specifické 82 %, 90 %, resp. 81 % a negativní prediktivní hodnotě 98 %, 100 %, resp. 98 %.

Dysfunkce pravé komory vzniklá v důsledku PE hodnocená echokardiograficky je asociována se zvýšenou mortalitou. Nicméně ve srovnání s pacienty, kteří jsou hemodynamicky nestabilní, dysfunkce pravé komory u pacientů, kteří jsou hemodynamicky stabilní (PE bez vysokého rizika), nepredikuje mortalitu. Je to dáno pravděpodobně ne zcela jednoznačnou a jednotnou definicí dysfunkce pravé komory dle použité zobrazovací metody [1,13,17–21]. Navíc TAPSE a *S_T* identifikují trikuspidální anulus pouze v jednom standardizovaně definovaném bodě se všemi omezeními souvisejícími s těmito metodami navíc s předpokládaným vlivem respiračních a translačních pohybů srdce. Kromě toho jsou výsledky rychlostních měření významně závislé na dopplerovském úhlu [9,10].

Hlavní závěr uvedené prospektivní studie spočívá v průkazu **zvýšené prevalence nových klinicky němých ischemických mozkových lézí zobrazených magnetickou rezonancí a klinicky manifestních ischemických cévních mozkových příhod**, u pacientů s plicní embolií je asociován s přítomností PFO s pravolevým zkratovým tokem a systolickou dysfunkcí pravé komory. Tento nález naznačuje vyšší riziko vzniku paradoxní embolie u těchto pacientů navzdory účinné antikoagulační léčbě v průběhu sledování.

Paradoxní embolie je důležitou klinickou entitou u pacientů s tromboembolickou nemocí a přítomností pravolevého zkratu. Klinický obraz je neobyčejně různorodý a potenciálně život ohrožující. Ischemické mozkové příhody představují nejčastější relevantní klinický projev předpokládané paradoxní embolie a vyskytuje se až u 45 % pacientů s kryptogenní ischemickou cévní mozkovou příhodou [22–24].

V naší studii převládali pacienti s PE bez vysokého rizika (87,5 %). Echokardiograficky odhadovaný systolický tlak v plicnici a kvantita morfologických markerů pravé komory byly v obou srovnávaných skupinách prakticky identické. Toto zjištění naznačuje, že přítomnost těžké plicní hypertenze vyvolávající spontánní nebo trvalý pravolevý tok není pro paradoxní embolii nutná.

Absolutní hodnota vrcholové systolické rychlosti trikuspidálního prstence $S_T < 14,5$ cm/s získaná v naší studii pomocí tkáňové dopplerovské echokardiografie a přítomnost pravolevého zkratu přes PFO predikovaly riziko klinicky manifestní CMP a ischemické mozkové léze při MR během jednoho roku sledování po PE s poměrem šancí 34,1 pro S_T a 27,1 pro PFO/RLS.

Parametr tkáňové dopplerovské echokardiografie trikuspidálního anulu (S_T) je robustní, reprodukovatelný a snadno získatelný u pacientů s levostranným srdečním selháním, systolickou dysfunkcí levé komory, akutními koronárními syndromy a může být použit při diagnostice dysfunkce pravé komory. Hraniční hodnoty parametru S_T indikující longitudinální dysfunkci pravé komory se pohybují v rozmezí od 11,1 do 13 cm/s v různých klinických situacích [24–27]. Avšak přesnost měření longitudinální systolické funkce pravé komory je ovlivněna respiračními pohyby hrudníku a je omezeně získatelná, zejména v akutní fázi PE.

Výsledky naší studie také potvrzují předchozí nálezy PFO jako nezávislého prediktoru nových ischemických lézí na DWI sekvencí MR u pacientů s akutní PE. Nicméně diagnóza pravolevého zkratu nebyla v této studii potvrzena kontrastní TEE [8].

PFO je prokazován v populaci pacientů s akutní PE v širokém rozmezí 19,5–56,1 % v závislosti na použité metodě kontrastní echokardiografie. Klinicky manifestní CMP byla zaznamenána u 17 % pacientů s PE během devítiměsíčního sledování [28].

TEE je považována za referenční metodu pro vizualizaci pravolevého zkratu a detekci PFO. Několik studií naznačuje srovnatelnou citlivost transthorakální echokardiografie s použitím harmonického zobrazení pro vizualizaci pravolevého toku přes PFO, ale pouze v případech dostatečné echogenity [29]. TEE může identifikovat více pacientů s PFO a RLS než konvenční TTE; TEE by proto měla být považována za screeningovou metodu pro PFO u pacientů s akutní PE, ačkoli se jedná o semiinvasivní diagnostickou metodu. V našem souboru nebyly zaznamenány žádné nežádoucí epizody spojené s provedením kontrastní TEE.

Výsledky uvedené studie zdůrazňují nutnost provádění aktivního screeningu PFO s použitím kontrastní echokardiografie jako obligátní součásti diagnostického algoritmu pacientů s podezřením na vysoce rizikové formy PE a také podtrhují potřebu dalších srovnávacích studií včetně randomizovaných studií srovnávajících provedení uzávěru PFO s perorální antikoagulační léčbou u pacientů s plicní embolií a PFO.

Limitace

Naše studie zahrnuje všechny limitace monocentricky realizovaného projektu.

Jednak studie zahrnula omezený počet sledovaných pacientů, kteří dokončili studijní protokol, včetně kontrolní MR mozku. V následně provedených observačních studiích bude zapotřebí většího počtu sledovaných jedinců, aby byla zjištěna skutečná použitelnost echokardiografie pro stanovení krátkodobé prognózy a stratifikaci dlouhodobého rizika mozkového infarktu u pacientů s akutní PE. Někteří pacienti v našem projektu nedokončili všechny diagnostické procedury a vyšetření v rámci 12měsíční doby sledování.

Dále zaznamenaný počet cílových ukazatelů (hospitalizační mortalita, ischemické cévní mozkové příhody a mozkové ischemické léze) je poměrně nízký, a proto uvedené závěry nejsou zcela robustní.

Závěry

Pro krátkodobou prognostickou stratifikaci by stanovení srdečních biomarkerů a provedení echokardiografie měly být standardní součástí diagnostického a prognostického algoritmu pacientů s akutní PE.

Přítomnost pravolevého zkratového toku se systolickou dysfunkcí pravé komory je asociována s vyšším rizikem vzniku klinicky manifestní ischemické cévní mozkové příhody a nových mozkových ischemických lézí při MR u pacientů s PE během 12měsíčního sledování i přes účinnou antikoagulační léčbu.

Paradoxní embolie jako důležitá příčina vzniku ischemických mozkových příhod musí být vyloučena u pacientů bez jiné zjevné etiologie iktu.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Studie byla podpořena grantovými projekty České kardiologické společnosti, institucionální podporou výzkumné organizace – Interní grantovou agenturou Ministerstva zdravotnictví České republiky 17-0101A a IGA LF UP IGA LF UP_010_2017.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Celá studie byla vedena v souladu s Helsinskou deklarací z roku 1975 (po revizích z let 2004 a 2008). Studie byla schválena místní etickou komisí nemocnice.

Informovaný souhlas

Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas před zařazením do studie.

Literatura

- [1] S.V. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli, et al., 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism, *European Heart Journal* 35 (2014) 3033–3080.
- [2] N. Kucher, E. Rossi, M. De Rosa, S.Z. Goldhaber, Massive pulmonary embolism, *Circulation* 113 (2006) 577–582.

- [3] W. Kasper, S. Konstantinides, A. Geibel, et al., Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry, *Journal of the American College of Cardiology* 30 (1997) 1165–1171.
- [4] O. Sanchez, L. Trinquart, B. Planquette, et al., Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism, *European Respiratory Journal* 42 (2013) 681–688.
- [5] S. Vanni, P. Nazerian, G. Pepe, et al., Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs. right ventricular dysfunction-guided approach, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 9 (2011) 1916–1923.
- [6] . Grifoni, I. Olivotto, P. Cecchini, et al., Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction, *Circulation* 101 (2000) 2817–2822.
- [7] S. Konstantinides, A. Geibel, W. Kasper, et al., Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism, *Circulation* 97 (1998) 1946–1951.
- [8] M.R. Clergeau, M. Hamon, R. Morello, et al., Silent cerebral infarcts in patients with pulmonary embolism and a patent foramen ovale: a prospective diffusion-weighted MRI study, *Stroke* 40 (2009) 3758–3762.
- [9] L.G. Rudski, W.W. Lai, J. Afilalo, et al., Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography, *Journal of the American Society of Echocardiography* 23 (2010) 685–713.
- [10] R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi, et al., Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, *Journal of the American Society of Echocardiography* 28 (2015) 1–39.e14.
- [11] W.N. Kernan, B. Ovbiagele, H.R. Black, et al., Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke* 45 (2014) 2160–2236.
- [12] European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee: guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack, *Cerebrovascular Diseases* 25 (2008) 457–507.
- [13] S.Z. Goldhaber, L. Visani, M. De Rosa, Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER), *Lancet* 353 (1999) 1386–1389.
- [14] R. Cavallazzi, A. Nair, T. Vasu, P.E. Marik, Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review, *Intensive Care Medicine* 34 (2008) 2147–2156.
- [15] M. Lankeit, D. Jiménez, M. Kostrubiec, et al., Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism, *European Respiratory Journal* 43 (2014) 1669–1677.
- [16] M. Lankeit, D. Jiménez, M. Kostrubiec, et al., Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study, *Circulation* 124 (2011) 2716–2724.
- [17] M. ten Wolde, M. Söhne, E. Quak, et al., Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism, *Archives of Internal Medicine* 164 (15) (2004) 1685–1689.
- [18] C. Becattini, F. Casazza, C. Forgiione, et al., Acute pulmonary embolism: external validation of an integrated risk stratification model, *Chest* 144 (2013) 1539–1545.
- [19] O. Sanchez, L. Trinquart, I. Colombet, et al., Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review, *European Heart Journal* 29 (2008) 1569–1577.
- [20] O. Sanchez, L. Trinquart, B. Planquette, et al., Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism, *European Respiratory Journal* 42 (2013) 681–688.
- [21] G. Coutance, E. Cauderlier, J. Ehtisham, et al., The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis, *Critical Care* 15 (2011) R103.
- [22] S. Windecker, S. Stortecky, B. Meier, Paradoxical embolism, *Journal of the American College of Cardiology* 64 (2014) 403–415.
- [23] C. Tanislav, U. Grittner, F. Fazekas, et al., Frequency and predictors of acute ischaemic lesions on brain magnetic resonance imaging in young patients with a clinical diagnosis of transient ischaemic attack, *European Journal of Neurology* 23 (2016) 1174–1182.
- [24] C. Tanislav, M. Puille, W. Pabst, et al., High frequency of silent pulmonary embolism in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale, *Stroke* 42 (2011) 822–824.
- [25] J. Meluzin, L. Spinarova, J. Bakala, et al., Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion: a new, rapid, and noninvasive method of evaluating right ventricular systolic function, *European Heart Journal* 22 (2001) 340–348.
- [26] K.D. Horton, R.W. Meece, J.C. Hill, Assessment of the right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers, *Journal of the American Society of Echocardiography* 22 (2009) 776–792.
- [27] M. Hutyra, T. Skála, D. Horák, et al., Echocardiographic assessment of global longitudinal right ventricular function in patients with an acute inferior ST elevation myocardial infarction and proximal right coronary artery occlusion, *International Journal of Cardiovascular Imaging* 31 (2015) 497–507.
- [28] D. Doyen, M. Castellani, P. Moceri, et al., Patent foramen ovale and stroke in intermediate-risk pulmonary embolism, *Chest* 146 (2014) 967–973.
- [29] R.T. Hahn, T. Abraham, M.S. Adams, et al., Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, *Journal of the American Society of Echocardiography* 26 (2013) 921–964.

Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.