

Biochemické markery nekrózy myokardu v současné klinické praxi

Tomáš Janota

3. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta UK, Praha

Laboratorní diagnostika myokardiální nekrózy v důsledku infarktu myokardu i z jiných příčin se v současnosti opírá především o vyšetření myokardiálních troponinů. Stanovení jejich plazmatických koncentrací se stalo dokonce základem definice infarktu myokardu. S rostoucí senzitivitou vyšetřovacích metod se stávají časnějším a časnějším markerem. Negativní prediktivní hodnota je prakticky stoprocentní. Ke zvýšení troponinů však nemusí vést jenom infarkt myokardu. Problémem se stala interpretace lehkých zvýšení plazmatických koncentrací u zdravých nebo zdánlivě zdravých osob. Do pozadí byly vytlačeny snahy o rutinní klinické využívání dalších velmi časných markerů myokardiální nekrózy. Potřebné zkušenosti pro práci s troponiny i některými dalšími kardiomarkery byly získány teprve v průběhu posledních let, kdy jsou klinicky využívány. Článek proto shrnuje praktické návody pro práci s novějšími i staršími kardiomarkery a dává doporučení pro interpretaci laboratorních nálezů ve vztahu k Univerzální definici infarktu myokardu z roku 2012.

Klíčová slova: biochemické markery nekrózy myokardu, akutní infarkt myokardu, akutní koronární syndromy, časná diagnostika.

Biochemical markers of myocardial necrosis in the current clinical practice

Current laboratory diagnosis of myocardial necrosis due to myocardial infarction or any other cause is based primarily on examination of myocardial troponins. Moreover, their plasma concentrations are now the cornerstone of myocardial infarction diagnosis. They became earlier and earlier marker with increasing sensitivity. The negative predictive value is virtually 100%. However, elevated levels of troponins are not exclusively caused by myocardial infarction. New problem is an interpretation of frequent mild elevations in healthy or seemingly healthy persons. An effort to use routinely other early markers of myocardial necrosis has taken a back seat. The necessary experience in use of troponins and some other cardiomarkers has been gained only in the last few years, during which they were routinely used in clinical practice. This article summarises practical guidance on how to use the newer, as well as the older markers and suggests how to interpret laboratory findings in relation to the Universal definition of myocardial infarction of 2012.

Key words: biochemical markers of myocardial necrosis, acute myocardial infarction, acute coronary syndromes, early diagnosis.

Interv Akut Kardiolog 2013; 12(1): 28–33

Úvod

Biochemie vnesla v posledních 2 desetiletích překvapivou revoluci do klinického pohledu na akutní koronární syndromy (AKS) a postižení myokardu při různorodých onemocněních. K vyšetření se nabízí 192 specifických bílkovin myokardu. Stále pokračuje snaha o nalezení co nejspecifičtějšího, nejcitlivějšího a nejčasnějšího markeru infarktu myokardu (IM) se spolehlivě reprodukovatelnou metodou stanovení. Přehled aktuálně klinicky využívaných respektive využitelných biochemických markerů obsahuje tabulka 1 spolu s časovou vztahy jejich plazmatických koncentrací. Racionální aplikace nových biochemických markerů a především interpretace výsledků vyžaduje znalosti a zkušenosti, které získáváme postupně teprve po určité době jejich využívání.

Následující článek je klinickým pohledem na současnou praxi využívání vyšetřování markerů myokardiální nekrózy a v neposlední řadě řešení interpretačních problémů.

Srdeční troponiny

Srdeční troponiny (cTn) jsou strukturální proteiny tropomyozinového komplexu kardio-

myocytů. Stanovení jejich přítomnosti v plazmě je v současnosti nejcitlivějším a nespolehlivějším biochemickým markerem akutní myokardiální nekrózy. Srdeční troponin I (cTnI) a srdeční troponin T (cTnT) se uvolňují pouze z myokardu. Oba cTn poskytují při diagnostice AKS a při stratifikaci rizika vývoje kardiovaskulárních komplikací rovnocenné klinické informace (1, 2, 3). Vyšetření plazmatických koncentrací cTn se stalo základem tzv. Univerzální definice IM (4, 5).

Metody stanovení cTnT jsou patentovány jedním výrobcem, jsou celosvětově standardizované a jsou tak srovnatelné mezi různými pracovišti. Soupravy ke stanovení koncentrace cTnI produkuje řada výrobců. Soupravy se liší analytickou citlivostí, protože používají rozdílné protilátky a kalibrátory. Výsledky zjištěné soupravami různé výroby provenience nelze srovnávat, a to ani tehdy, udávají-li např. dva různí výrobci stejné koncentrace pro hodnotící kritéria. Výsledky jsou srovnatelné jen v rámci jedné metody konkrétního výrobce. Nejsou srovnatelné ani u rozdílných metod a generací souprav jednoho výrobce (6). Malé rozdíly jsou ale důležité jen při drobných nekrotizacích myokardu. Standardními (ne ultrasenzitivními) metodikami

by měly být cTn až na renální selhání nacházeny v plazmě jen v přítomnosti nekrózy myokardu. Z tohoto pohledu je často používaný termín „horní hranice normy cTn“ možné chápat jen jako technický termín označující diagnostickou hranici pro IM (cut-off hodnotu). Na rozdíl od řady jiných biochemických vyšetření není využívána horní referenční mez (97,5 percentil vyšetření referenčního souboru). Cut-off hodnota využívaná pro diagnostiku IM je arbitrární. Za tuto hodnotu byl v roce 2007 stanoven 99. percentil hodnot referenčního souboru zdravých osob mladších 60 let bez anamnézy srdečního onemocnění s variačním koeficientem stanovení nižším než 10% tzv. upper reference limit (URL) (4). URL udávají výrobci diagnostických souprav na základě analýzy vyšetření vlastního souboru zdravých osob. Hodnota se u různých výrobců liší s ohledem na různé analytické charakteristiky diagnostických souprav. Relativně vysoké nároky na přesnost stanovení jsou spojeny s mírným snížením senzitivity cTn v diagnostice IM. Současně však významně klesá riziko falešně pozitivních diagnóz. Senzitivita i specifita vzestupu cTn nad URL pro IM se přesto blíží 100%. Hodnota URL standardních metod nezávisí na pohlaví. V nepřítomnosti

klinického obrazu ischemie znamená zvýšení cTn nekrozu myokardu z jiných příčin. Úskalím při stanovování jakýchkoliv hranic je chybení referenční metody. Nověji je možné srovnávat vzestup plazmatických koncentrací markerů myokardiální nekrozy s oblastmi late gadolinium hyperenhancement při magnetické rezonanci srdce.

Při akutní ischemické nekroze i poškození myokardu jiným mechanismem dochází při použití standardních/konvenčních souprav stanovení cTn ke vzestupu v periferní krvi po 2–4 hodinách. K diagnosticky využitelnému vzestupu dochází však často teprve za 4–6 hodin. Uvolňování cTn z nekrotických myofibril kardiomyocytů je postupné a při rozsáhlé nekroze myokardu je proto plazmatická koncentrace cTn zvýšená i 14 dní. Při drobné myokardiální lézi může být cTn zvýšený třeba jen jeden den (tabulka 1). Uvolněné množství cTn je úměrné rozsahu nekrozy. Výsledná aktuální koncentrace cTn v krvi však může být ovlivněna rychlostí vzniku nekrozy, rozsahem reperfuze a tzv. reperfuzním poškozením myokardu. Při ještě zvýšeném cTn po proběhlém IM svědčí podle Univerzální definice IM 2012 pro recidivu nový vzestup cTn minimálně o 20 % (5).

Příčiny vzestupu plazmatických koncentrací troponinů

Hlavní příčinou zvýšení cTn je IM (tabulka 2). IM je podle tzv. Univerzální definice IM z roku 2007 a 2012 definován vedle klinického obrazu, EKG změn a změn kontraktility a viability myokardu právě detekcí alespoň jedné hodnoty biomarkeru nekrozy (přednostně cTn) vyšší než URL. Při nedostupnosti cTn může být vyšetřována hmotnostní koncentrace CK-MB mass (viz. dále). Pro diagnózu IM musí být ještě dokumentován následný relativně rychlý pokles biomarkeru s návratem pod diagnostickou hranici během hodin až dnů. Pokud bylo první vyšetření provedeno časně, může být patrný nejdříve vzestup a teprve potom rychlý pokles (4, 5). Při trvání lehké elevace cTn je příčinou spíše myokarditida, srdeční selhání, toxické vlivy léků nebo jiných dlouhodobě působících nox. Pro diagnózu jsou tedy nezbytná alespoň 2 vyšetření kardiomarkerů. Zároveň musí být pro diagnózu IM na podkladě aterosklerotické obliterace koronární tepny, tzv. IM 1. typu, přítomny buď jeho klinické symptomy, elektrokardiografické změny nebo nová ztráta viability myokardu respektive nová lokalizovaná porucha kinetiky podle některé zobrazovací metody. Zvýšení cTn bez dalších známek ischemie znamená jen nekrozu myokardu, ne IM!

Tabulka 1. Biochemické markery myokardiální nekrozy a dynamika jejich změn při akutním infarktu myokardu

marker nekrozy	začátek vzestupu v periferní krvi (hod.)	maximum vzestupu bez reperfuze (hod.)	trvání vzestupu
cTnI	2–6	12–30	1–10 dní
cTnT	2–6	12–75	1–15 dní
hs-cTn	1	-	-
CK-MB mass	3–8	9–24	1–3 dny
CK	3–8	8–58	1–4 dny
Myoglobin	1–3	5–8	< 12 hod.
GPBB	0,5	1	< 4 hod.
h-FABP	0,5	1–3	-

GPBB – glycogen phosphorylase isoenzyme BB; h-FABP – heart type fatty acid binding protein; ostatní zkratky viz text

AIM 2. typu je definován jako ischemické poškození myokardu v důsledku poklesu dodávky kyslíku nebo vzestupu jeho potřeby například při arytmií, dekompenzované hypertenzi, hypotenzi, koronárním spazmu nebo embolizaci do koronární tepny. Při tomto typu IM je diagnóza podminěna také zastížením alespoň jedné hodnoty cTn vyšší než je diagnostická hranice. Požadavek na současnou klinickou manifestaci ischemie však není zcela jednoznačně vyjádřen. Například odlišení oprese na hrudi od palpitací při arytmií nemusí být snadné. Lehounké vzestupy cTn jsou v prvních hodinách trvání supraventrikulárních arytmií přes nepřítomnost zjevného organického onemocnění srdce velmi časté. Také při plicní embolii je zvýšení cTn velice časté a je spojeno s komplikovanějším průběhem onemocnění. Je vedle natriuretických peptidů další pomůckou při výběru nemocných profitujících z agresivnější léčby. V nepřítomnosti hypotenze ale není samostatná elevace cTn bez echokardiografického nálezu dysfunkce pravé komory dostatečně silným indikátorem pro trombolytickou léčbu (7). Za IM 2. typu lze označit i vzestup cTn nad diagnostickou hranici při těžkém srdečním selhání, poškození myokardu velkými dávkami katecholaminů, po zátěži u nemocných s aortální stenózou nebo hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií.

Vedle AIM může být s výraznějším vzestupem cTn spojen Tako-Tsubo syndrom neboli syndrom stresové kardiomyopatie manifestující se většinou přechodným balonovitým vyklenováním hrotové části levé komory. Syndrom v podstatě splňuje kritéria IM, i když mechanismus stavu není zcela jasný a možná ani jednotný. Velmi pravděpodobné neurokardiogenní omráčení je mechanismus, který se zřejmě uplatňuje i při cévních mozkových příhodách či subarachnoidálním krvácením.

V diferenciální diagnostice IM je často vyřizována perimyokarditida. Perimyokarditida

Tabulka 2. Příčiny vzestupu plazmatických koncentrací srdečních troponinů

- protrahovaná ischemie myokardu
- myokarditida, perikarditida, endokarditida
- srdeční kontuze
- kardioverze, kardiostimulace, endomyokardiální biopsie, ablační výkony
- těžké srdeční selhání
- emergentní hypertenzní stav
- tachyarytmie, bradyarytmie
- aortální stenóza
- hypertrofická kardiomyopatie
- Tako-Tsubo syndrom (neurokardiogenní omráčení)
- cévní mozkové příhody, subarachnoidální krvácení
- velké dávky katecholaminů
- plicní embolie, plicní hypertenze
- disekce aorty
- infiltrativní onemocnění typu sarkoidózy, amyloidózy, sklerodermie, hemochromatózy
- těžké popáleniny
- rabdomyolýza
- toxické působení léků (adriamycin, 5-fluorouracil, ...)
- toxiny hadů
- těžká hypotyreóza
- sepse, těžká respirační onemocnění
- těžké selhání ledvin

vede většinou k lehkému vzestupu cTn, ale na rozdíl od IM tento vzestup trvá často i několik dní nebo dokonce dále narůstá. Při diagnostické nejistotě je tedy vhodné opakované vyšetřování. Vzestupy cTn při kontuzi srdce, po kardioverzi, kardiostimulaci, endomyokardiální biopsii nebo ablaci arytmií bývají velmi malé. Například po elektivní kardiostimulaci dochází k vzestupu cTn nad diagnostickou hranici IM u více než třetiny nemocných. Hladina se však během 24 hodin normalizuje (8). Lehký vzestup cTn při již výše zmíněných mozkových příhodách je poměrně častý. Při „screeningových“ vyšetřeních cTn u těchto stavů musíme počítat s častými vzestupy, kvůli kterým bez odpovídajícího klinického stavu není třeba provádět sérii vyšetření k vyloučení AKS. Další uvedené příčiny zvýšení cTn vedou většinou také jen k malým, tedy maximálně jednotlivým vzestupům cTn.

Stanovení troponinů vysoce senzitivními metodami

V poslední době jsou vedle konvenčních (standardních) metod vyšetření cTn zaváděny vysoce senzitivní metody stanovení cTn. Mluví se potom o vysoce senzitivním troponinu T (hs-cTnT) a vysoce senzitivním troponinu I (hs-cTnI) (9). Hranice mezi konvenčními a vysoce senzitivními metodami stanovení cTn není jednoznačná, ale podstatné je, že nové assaye umožňují detekci cTn u 50–90 % zdravých dospělých. Velmi rychle se rozšiřuje jejich využití v klinické praxi. Díky ekvivalentní technologii vyšetření se nemusí ani cena vyšetření příliš lišit od standardních metodik.

Pro diagnostiku IM respektive nekrózy myokardu je doporučován stejný URL jako pro standardní metodiky, tedy 99. percentil vyšetření referenčního souboru zdravých osob s variačním koeficientem 10 %. V tomto případě lze hovořit o horní hranici normy, která je například pro hs-cTnT firmy Roche 14 ng/l. Zdá se, že hodnoty u mužů jsou nepatrně vyšší než u žen (10). Lehké zvýšení hs-cTn je nalézáno u ještě širšího spektra nemocných bez AKS než při použití standardních metod, například u nemocných s chronickým zdánlivě stabilním srdečním selháním nebo stabilní ICHS (11, 12), při užívání řady léků nebo při těžších zánětlivých onemocněních. Zvýšení hs-cTn je spojeno s vyšším rizikem kardiovaskulárních komplikací. Otázkou jsou možnosti terapeutických opatření. Nabízí se například důraz na farmakoterapii typu betablokátorů, která se ocitla trochu ve stínu revaskularizačních postupů. Kdyby bylo vyšetření hs-cTn dostupné v minulosti, nebyly by možná některé kardiotoxické léky vůbec uvedeny do praxe. Použití trojnásobně vyšších diagnostických hodnot hs-cTn se snahou o zvýšení specifity diagnostiky IM se neosvědčilo. Vedlo ke zvýšení následné mortality (13). Vzniká otázka, zda vůbec existují AKS bez elevace hs-cTn. Jasná odpověď není k dispozici.

Druhým a nesporně pozitivním přínosem hs-cTn je časnější vzestup plazmatických koncentrací (14, 15). K diagnosticky využitelné elevaci hs-cTn dochází již za 1 hodinu od začátku nekrózy. Pro časnou diagnostiku IM je ale při jen malém zvýšení hs-cTn a ne zcela jednoznačném klinickém obrazu nezbytné opakované stanovení koncentrace hs-cTn. Diagnóza IM je stanovena teprve na základě velikosti změny koncentrace troponinů v čase, tzv. delta koncentrace. Časový interval opakovaného vyšetření je podle doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2011 tři hodiny (16). V případě potřeby rychlejší předběžné dia-

gnostiky může být druhý odběr proveden již za 1–2 hodiny od úvodního vyšetření (17). Delta koncentrace může být relativní (procentuální) nebo absolutní (bez ohledu na výchozí hodnotu). Recentně je jednoznačně upřednostňováno použití absolutní delta koncentrace. V případě hs-cTnT byla na souboru pacientů s IM ideální diskriminační hodnota delta koncentrace stanovena 9,2 ng/l s pozitivní prediktivní hodnotou (PPV) 49 % a negativní prediktivní hodnotou (NPV) 97 %. V subpopulaci bez IM s ST elevacemi byla ideální hodnota delta koncentrace 6,9 ng/l s PPV 83 % a NPV 93 % (Muller, 2012) (18). K podobné hodnotě dospěl Reichlin, který uvádí ideální diskriminační hodnotu delta koncentrace hs-cTnT pro identifikaci pacientů s IM 7 ng/l pro dvouhodinový interval opakování vyšetření (19). IM lze tedy vyloučit již ve 3. hodině od začátku obtíží a ne až v 6. hodině jako u konvenčních metod vyšetření cTn. Stanovení hs-cTn a změny jeho koncentrace (delta) se podle doporučení ESC stalo významným článkem diferenciálně diagnostického postupu při AKS bez elevací ST úseků (obrázek 1) (15).

Zvýšení srdečních troponinů při velké fyzické zátěži

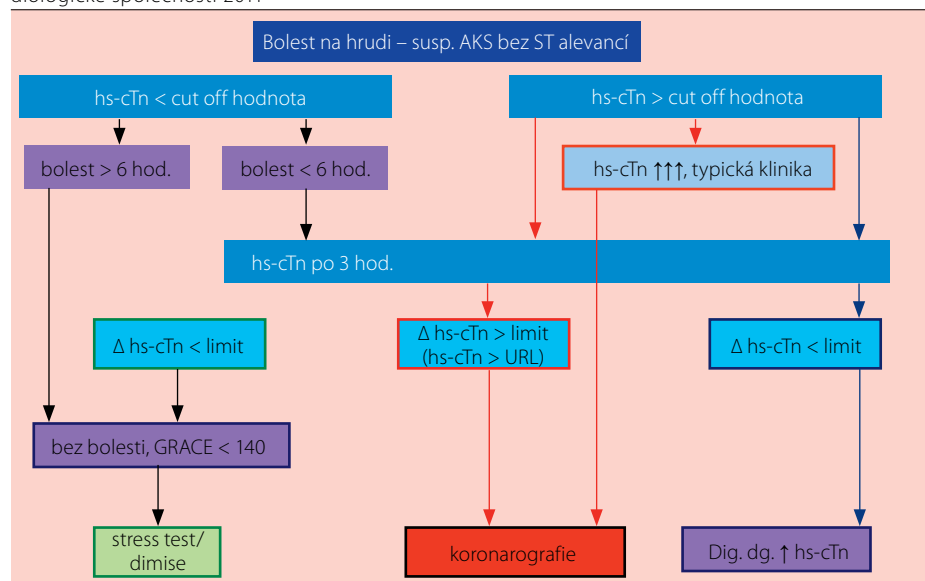
Zvýšení hs-cTn i standardních cTn po extrémní vytrvalostní zátěži typu maratonu nad URL pro IM je populárním tématem. Téma je zajímavé i ve světle poznatků, že například pobyt v 8tisícových výškách vede k malému, ale ireverzibilnímu poškození tkání centrální nervové

soustavy. Předpokládá se, že lehké zvýšení hladin cTn není odrazem ireverzibilního poškození, ale jen tzv. metabolického obratu. Na základě pilotních údajů se zdá, že může docházet k uvolňování malých množství cTn stanovitelných jen vysoce senzitivními metodami i při přechodné ischemii myokardu bez nekrózy. Na druhou stranu víme, že i myocyty jsou obnovovány a můžeme spekulovat, že určitá akcelerace této obměny po zátěži spojená s odumíráním myocytů ještě nemusí znamenat poškození myokardu. Chybí metody in vivo potvrzení myokardiálního poškození při uvolnění cTn (20, 21, 22, 23). Víme, že trénovaní sportovci mají vzestup cTn menší než netrénovaní. Z toho pohledu lze spekulovat, zda větší vzestup hs-cTn není ukazatelem pro organismus již nepřiměřené zátěže. Rozhodně by tato problematika měla být dále studována.

Vzestup srdečních troponinů a diagnostika IM při renálním selhání

Při těžším renálním selhání jsou časté lehce zvýšené koncentrace cTnT. Hodnoty TnI bývají zvýšené méně. Běžně nepřekračují URL (24). Příčina zvýšení není zcela jasná. Snížená clearance je málo pravděpodobnou příčinou. Možný je vliv uremické perimyokarditidy a srdečního selhávání často hypertrofické remodelované levé komory. Přes nejasnou etiologii zvýšené hodnoty cTn významně korelují s rizikem celkové mortality i u nemocných s renálním selháním. Koncentrace cTn u nich proto má být podle některých doporučení

Obrázek 1. Schéma postupu rychlého vyloučení IM bez ST elevací podle Doporučení Evropské kardiologické společnosti 2011



AKS – akutní koronární syndrom; hs-cTn – high sensitivity troponin (plazmatická koncentrace troponinu stanovena pomocí vysoce senzitivní metody); URL – upper reference limit (cut-off hodnota/diagnostická mez hs-cTn pro IM); Δ hs-cTn – změna koncentrace hs-cTn po 3 hod.; limit – změna/zvýšení hs-cTn po 3 hod. diagnostická pro IM (podle údaje výrobce assaye); GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events risk score

vyšetřována alespoň 1× za rok. Při podezření na AKS lze srovnávat vzestup koncentrace cTn s předchozí „bazální“ zvýšenou koncentrací. Jiní autoři vyšetřování „bazálních“ hodnot nedoporučují jako málo přínosné (25). Obzvláště složitá je situace u dialyzovaných nemocných. Po dialýze dochází k poklesu TnI téměř o 90 %. Troponin by přitom neměl procházet dialyzační membránou, ale dochází možná k vychytávání na jejím povrchu. Troponin T po dialýze naopak stoupá zřejmě v důsledku hemokoncentrace. Diagnóza IM proto může být u dialyzovaných nemocných stanovena s využitím konvenčních metod stanovení cTn až při výraznějším vzestupu hodnot s následným relativně rychlým poklesem typickým pro AIM. Pomocí hs-cTn lze však diagnostikovat IM s využitím delta koncentrace bez ohledu na absolutní hodnoty, jak bylo popsáno výše. Zkušenosti s použitím senzitivních metod stanovení se u pacientů s renálním selháním sbírají.

Stratifikace rizika kardiovaskulárních komplikací pomocí vyšetření srdečních troponinů

Jakékoliv standardními metodami detekovatelné koncentrace cTn znamenají u nemocných s podezřením na AKS zvýšené riziko vývoje kardiovaskulárních komplikací (26, 27). Jakýkoliv typ reinfarktu s velmi malým zvýšením cTn v průběhu 6měsíčního sledování v „Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38)“ přinášel výrazný vzestup mortality (6,5 % versus 1,3 %, $P < 0,001$). K úmrtí docházelo 5× častěji než u nemocných bez reinfarktu respektive bez elevací cTn (28).

Těžké srdeční selhání je až ve 40 % provázeno zvýšením cTn a zejména hs-cTn. Častěji je zvýšení zastíženo u nemocných s ICHS, hypertenzí, diabetem mellitem a renálním selháním. Většinou je zvýšený cTn patrný již při přijetí k hospitalizaci, ale někdy stoupá až v prvních hodinách po přijetí. Zvýšení cTn je spojeno s vyšší mortalitou a pravděpodobností časně rehospitalizace (29).

Také při plicní embolii a plicní hypertenzi koreluje vzestup cTn se závažností klinického průběhu, velikostí EKG změn, echokardiografickými známkami přetížení pravé komory a především s prognózou. Nepřítomnost zvýšení cTn znamená prakticky nulovou mortalitu a malé riziko komplikací. Negativní prediktivní hodnota se pohybuje mezi 97–99 %. Zvýšení cTn lze však někdy zjistit i u nemocných s lehkým průběhem

plicní embolie. Pozitivní prediktivní hodnota je relativně nízká (34 % až 42 %) (30, 31, 32, 33, 34).

Zvýšené riziko komplikací znamenají cTn i při sepsi a jiných závažných stavech. U těchto nemocných ale vzestup cTn není tak spolehlivým prognostickým markerem.

Plazmatické koncentrace hs-cTn jsou v rizikové stratifikaci všech stavů ještě citlivější (35, 36).

Výsledky vyšetření jsou často ovlivněny různým odstupem náběru krve od začátku eventuálního myokardiálního poškození. Rutinní screeningové vyšetřování cTn/hs-cTn pro účel rizikové stratifikace není u stavů bez podezření na poškození myokardu doporučováno.

Hmotnostní koncentrace MB izoenzymu kreatinkinázy

MB izoenzym kreatinkinázy (CK-MB) je jeden ze 3 izoenzymů podílejících se na kontrakci svaloviny. CK-MB je v srdci zastoupený nejvíce (40 %). Není ovšem zcela specifický pro myokard. Vyskytuje se v malém množství například i v kosterním svalstvu. Stanovení hmotnostní koncentrace CK-MB mass bylo před érou troponinů nejspolehlivějším a nejcitlivějším markerem nekrozy kardiomyocytů. Je ho nadále možné používat pro diagnostiku IM v případě, že není k dispozici stanovení cTn (4). V Evropě stanovují všechny laboratoře cTn. Evropská doporučení pro AKS bez elevací ST z roku 2011 o CK-MB mass proto již nemluví. Některé multicentrické mezinárodní studie vyšetření CK-MB mass však stále využívají.

Vzestup CK-MB mass je většinou diagnostikovatelný podobně jako u standardních cTn 4–6 hodin od začátku obtíží. K normalizaci ale dochází podle velikosti nekrozy již za 48–72 hodin. CK-MB mass proto může být výhodným laboratorním markerem pro diagnostiku reinfarktu v době, kdy v krvi ještě přetrvává vysoká koncentrace cTn.

Myoglobin

Myoglobin je cytosolový protein myocytů příčně pruhovaného svalstva. Vzhledem k relativně nízké molekulové hmotnosti uniká při poškození myocytu rychle do oběhu a při krátkém biologickém poločasu přetrvává v oběhu jen 10–20 minut. Vzestup plazmatických koncentrací je patrný již 1 hodinu od začátku poškození. Vzestup využitelný pro časnou diagnostiku myokardiálního poškození trvá 2–12 hodin. Myoglobin je ovšem tkáňově nespecifický. Přínosná je tak především jeho vysoká negativní prediktivní hodnota pro vyloučení AKS. Díky rychlému a relativně krátkému vzestupu je v době, kdy přetrvává vysoká koncentrace cTn,

použitelný k detekci reinfarktu. Nepřítomnost zvýšení myoglobinu při současném zvýšení cTn či CK-MB mass svědčí pro příhodu starší než 12 hodin. Vedle myokardiálního poškození je nejčastější příčinou zvýšení myoglobinu pohmoždění kosterního svalstva. Vzestup koncentrace může být podmíněn také poruchou funkce ledvin. Diagnostické hranice jsou odlišné pro muže a ženy a liší se podle výrobce diagnostických souprav. Použití hs-cTn pravděpodobně významně sníží indikace stanovení myoglobinu v kardiologické diagnostice.

Současný význam starších nespecifických biochemických markerů myokardiální nekrozy

Stanovení katalytické aktivity celkové kreatinkinázy (CK) a katalytické aktivity izoenzymu CK-MB jako markerů srdeční nekrozy není v současnosti doporučováno. Stanovení plazmatické koncentrace celkové CK je využitelné jako levný pomocný marker pro hodnocení dynamiky a rozsahu poškození myokardu s vědomím jeho nespecifity např. u nemocného po katetrizačním zprůchodnění uzavřené tepny a tedy jasném IM.

Myokardiální nekrozu provází také vzestup nespecifických biochemických markerů typu transamináz (ALT, AST) a laktátdehydrogenázy (LD). Jejich vyšetření je dnes jenom součástí komplexního vyšetření. Tyto markery nejsou v současnosti v diagnostice myokardiální nekrozy využívány.

Heart-type fatty acid binding protein (h-FABP)

Specifický kardiální protein vážící mastné kyseliny je uvolňován z poškozeného kardiomyocytu již po 30 minutách. Může proto sloužit k rychlému potvrzení nebo vyloučení IM (37). Vyšetření standardní ELISA metodou je ale velmi náročné. Při semikvantitativním vyšetřením point of care (POC) testem do 3 hodin od první manifestace AKS senzitivita dosahovala ve studii 70 % (38). V běžné praxi je zkušenost s POC v časně diagnostice méně příznivá (39). V prvních hodinách AKS má podle literárních údajů h-FABP mít také lepší předpovědní hodnotu pro recidivu AKS a úmrtí než standardní cTn (40). Ve 3. hodině je však již téměř 100 % senzitivita a prognostická hodnota hs-cTn.

Izoenzym BB glykogen fosforylázy

V posledních letech byl studován přínos vyšetřování plazmatických koncentrací izoenzymu BB glykogen fosforylázy (GPBB). Tento marker byl v první hodině obtížný ve studii prováděné ELISA metodou s diagnostickou hranicí 10 ng/ml

nejcitlivějším ukazatelem myokardiálního poškození (96 %) ve srovnání s myoglobinem (71 %), CK-MB mass (63 %) a cTnT (54 %) (41). Vysoká byla i prediktivní hodnota pro mortalitu a rehospitalizace (38). Specifita je ale velmi nízká (43,7 %) (41). Ve studii srovnávající point of care metody bylo vyšetření GPBB méně citlivé než vyšetření h-FABP (38).

Další markery myokardiální nekrózy

V současnosti je k dispozici vyšetření několika dalších citlivých kardiomarkerů využitelných i ve velmi časně diagnostice myokardiálního poškození například cysteine and glycine-rich protein 3 (Csrp3). Žádný z nových markerů však není z různých důvodů využíván rutinně. Problémem je většinou technická a ekonomická náročnost vyšetření. Vyšetřením nejisté budoucnosti články není úmyslně věnovány.

První vyšetření při podezření na AIM

První vyšetření při podezření na AKS by mělo z biochemických markerů myokardiálního poškození zahrnovat na prvním místě cTn. Zvýšenou hodnotu při standardním vyšetření sice neočekáváme dříve než 2 hodiny od začátku příhody. Někdy ji nalézáme dokonce po více než 6 hodinách. Přesto vyšetření provádíme okamžitě při příchodu do zdravotnického zařízení. Časně zvýšená hodnota cTn může upozornit na vznik příhody dříve, než uvádějí anamnestická data. Při vyšetření hs-cTn může být diagnostická hodnota již 1 hodinu od začátku ischemie a okamžité vyšetření je součástí stanovení změny koncentrace (delta) hs-cTn v čase viz obrázek 1. Časný náběr může při těžkém renálním selhávání posloužit také jako bazální hodnota pro následné hodnocení vzestupu.

Vyšetření myoglobinu může být při nedostupnosti hs-cTn přínosné v diagnostice myokardiální nekrózy ve 2–6 hodině od začátku obtíží, před vzestupem specifitějších markerů.

Nesmíme zapomínat, že u nemocných s elevací úseků ST nebo blokem levého Tawarova raménka a odpovídajícím klinickým obrazem se řídí klinický postup tímto obrazem a laboratorní diagnostika teprve dodatečně potvrdí či nepotvrdí předpokládaný akutní IM s ST elevací.

Kontrolní vyšetření při podezření na AIM

Současná definice IM se vedle klinického obrazu, EKG a změn kontraktility a viability opírá o zvýšení a následný pokles koncentrací biochemických markerů myokardiální nekrózy. K potvrzení diagnózy AIM je proto nezbytné provedení

alespoň 2 vyšetření. Druhé vyšetření je doporučováno za 6–9 hodin, při hs-cTn za 3 hodiny od prvního vyšetření viz obrázek 1. Je-li výsledek prvního vyšetření negativní, ale vyšetření bylo provedeno dříve než 6 hodin od začátku obtíží, je vhodné například kvůli rozhodnutí o potřebě hospitalizace nebo časně srdeční katetrizace provést druhé vyšetření standardního cTn 6 hodin od začátku obtíží a ne až 6 hodin od prvního vyšetření. Samozřejmě začátek obtíží nemusí znamenat začátek nekrózy myokardu a při diagnostické nejistotě je tak někdy potřeba opakovat vyšetření znovu po dalších zhruba 6 hodinách. Při jasném klinickém, EKG a katetrizačním nálezu svědčícím pro IM nemá stanovení troponinů ani jiných biochemických markerů klíčovou roli a opakované vyšetřování nemusí být třeba.

Biochemická diagnostika IM proběhlého v souvislosti s perkutánní koronární angioplastikou

Vzestup původně nezvýšeného cTn či CK-MB mass nad URL po perkutánní koronární angioplastice (PCI) svědčí pro myokardiální nekrózu. Podle Univerzální definice IM 2012 nově ale až zvýšení původně nezvýšeného kardiomarkeru nad pětinasobek URL v průběhu 48 hodin od PCI znamená periprocedurální IM (tzv. IM typu 4a). Zároveň musí být patrná protrahovaná ischemie (> 20 min.) manifestující se anginózní bolestí, změnami ST úseku na EKG nebo novou patologickou Q vlnou nebo angiografickým obrazem poruchy perfuze nebo novou poruchou kontraktility nebo viability myokardu podle zobrazovacích metod (5). Zvýšení cTn nad pětinasobek URL je ovšem dosti časté i po zdánlivě nekomplikované dobře probíhající PCI. Zvýšení cTn nad URL je nalézáno až u čtvrtiny nemocných po elektivní PCI (42). Pokud byl cTn v době PCI již zvýšený, nelze diagnózu infarktu o biochemický marker spolehlivě opřít. Otázkou je klinický a prognostický význam drobného periprocedurálního IM, který neavizuje kritickou stenózu, ale jen dokončené poškození myokardu minimálního rozsahu. Podle některých studií periprocedurální zvýšení cTn zvyšuje významné riziko kardiovaskulárních komplikací i úmrtí během hospitalizace i během následujícího sledování (43, 44). Podle studie sledující cTn po PCI žilního by-passu se zdá, že velmi malé periprocedurální AIM zvyšují riziko kardiovaskulárních komplikací jen v časném období po výkonu (45). Jelikož sériové vyšetřování cTn po PCI není bez klinického podezření na komplikaci procedury požadováno, zůstává zřejmě

většina velmi drobných periprocedurálních IM nejištěná. Periprocedurální IM většího rozsahu má nejspíše stejný klinický význam jako kterýkoliv jiný IM, tedy ztrátu viabilního myokardu, riziko arytmií atd. Periprocedurální myokardiální nekróza velmi malého rozsahu však dává důvod jen k pozornější observaci nemocného časně po výkonu. Jiný přístup může mít nežádoucí praktické, sociologické a výzkumné dopady (46, 47). Pro hodnocení krátkodobých periprocedurálních výkyvů je jako pomocný marker využitelné stanovení CK-MB mass s kratším poločasem vzestupu. Budoucnost patří jistě také stanovení změny hs-cTn.

Biochemická diagnostika IM po chirurgické revaskularizaci

Vzestup původně nezvýšeného cTn či CK-MB mass nad URL po chirurgické revaskularizaci ukazuje na periprocedurální myokardiální nekrózu. Zvýšení původně nezvýšeného cTn nebo CK-MB mass nad desetinásobek URL v průběhu 48 hodin má být hodnoceno při současné klinické manifestaci ischemie jako projev AIM 5. typu. Zároveň musí dojít nově ke vzniku patologického Q nebo ke vzniku BLRT nebo ke koronograficky prokázané okluzi tepny nebo by-passu nebo k nové poruše kontraktility nebo viability myokardu (5). Přechodná porucha kontraktility po kardiokirurgickém výkonu je ovšem velmi ošidný parametr. Zvýšení kardiomarkerů v důsledku chirurgických manipulací, ale ne v důsledku ischemie, je považováno za projev myokardiálního poškození, ne za periprocedurální IM.

Závěr

Zlatým standardem biochemické diagnostiky nekrózy myocytů jakékoliv etiologie jsou v současnosti pro svoji vysokou senzitivitu i specifitu cTn, a to nejlépe v podobě vysoce senzitivního vyšetření (48). Pro časnou diagnostiku IM je přínosné hodnocení velikosti změny cTn stanoveného vysoce senzitivní metodou v intervalu 1–3 hodin. Ve specifických situacích je pro diagnostiku IM využíváno ještě vyšetření CK MB mass. Do pozadí byly vytlačeny snahy o rutinní klinické využívání dalších především velmi časných markerů myokardiální nekrózy. Problémem se ovšem stala interpretace lehkých zvýšení plazmatických koncentrací cTn u zdravých nebo zdánlivě zdravých osob. Celkem pochopitelně se nepodařilo najít marker odlišující ischemickou nekrózu myokardu od neischemické. Nepodařilo se zatím také připravit spolehlivou metodu vyšetřování některého z časných markerů nekrózy myokardu v terénu mimo laboratoř.

Literatura

1. Apple FS, et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical Issues for Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes. *Clin Chem* 2007; 53: 547–551.
2. Christenson RH, et al. Biomarkers of Acute Coronary Syndromes and Heart Failure. *NACB*, 2007: 69.
3. Jaffe AS, et al. Biomarkers in Acute Cardiac Disease. *J Amer Coll Cardiol* 2006; 48: 1–11.
4. Thygesen K, Albert JS, White HD. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634–2653.
5. Thygesen K, Albert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. He Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction *EHJ* doi: 10.1093/euroheart/ehs184.
6. Engliš M, Šochman J. Srdeční troponiny v klinické praxi. TIC-TAC agency ed., Horažďovice, 2007.
7. Widimský J. Biomarkery u akutní plicní embolie. *Interv Akut Kardiol* 2011; 10(3): 102–108.
8. Martignani C, Diemberger I, Biffi M, et al. Troponin I raise after pacemaker implantation at the time of "universal definition of myocardial infarction". *Am J Cardiol* 2009; 103: 1061–1065.
9. Apple FS, Collinson PO, et al. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012; 58: 54–61.
10. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010; 56: 254–261.
11. Hsieh BP, Rogers AM, Na B, Wu AH, Schiller NB, Whooley MA. Prevalence and prognostic significance of incidental cardiac troponin T elevation in ambulatory patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul study. *Am Heart J* 2009; 158: 673–679.
12. Jeremias A, Kleiman NS, Nassif D, Hsieh WH, Pencina M, Maresh K, Parikh M, Cutlip DE, Waksman R, Goldberg S, Berger PB, Cohen DJ. Prevalence and prognostic significance of preprocedural cardiac troponin elevation among patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: results from the evaluation of drug eluting stents and ischemic events registry. *Circulation* 2008; 118: 632–638.
13. Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, Anand A, Gamble D, Shah AS, Paterson E, MacLeod M, Graham C, Walker S, Denvir MA, Fox KA, Newby DE. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA* 2011; 305: 1210–1216.
14. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidhardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858–867.
15. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361: 868–877.
16. Hamm CH, et al. for Task Force. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC): ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
17. Weber M, Bazzino O, Estrada JJN, Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011; 162: 81–88.
18. Mueller M, Biener M, Vafaei M, Doerr S, Keller T, Blankenberg S, Katus HA, Giannitsis E. Absolute and Relative Kinetic Changes of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Acute Coronary Syndrome and in Patients with Increased Troponin in the Absence of Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem* 2012; 58: 209–218.
19. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, Bassetti S, Steuer S, et al. Utility of Absolute and Relative Changes in Cardiac Troponin Concentrations in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2011; 124: 136–145.
20. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010; 31: 2197–2204.
21. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JM Jr. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* 2001; 103: 2035–2037.
22. Hessel MH, Michielsen EC, Atsma DE, Schalij MJ, van der Valk EJ, Bax WH, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP, van der Laarse A. Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage. *Exp Mol Pathol* 2008; 85: 90–95.
23. White HD. Pathobiology of troponin elevations do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2406–2408.
24. Needham DM, Shufelt KA, Tomlinson G, Scholey JW, Newton GE. Troponin I and T levels in renal failure patients without coronary syndrome: a systematic review of the literature. *Can J Cardiol* 2004; 20: 1212–1218.
25. Garcia EG. The value of troponin T as a marker of ischemic heart disease in renal insufficiency. *Nefrologia* 2008; 28(Suppl 6): 113–118.
26. Zahid M, Good CB, Singla I, Sonel AF. Clinical significance of borderline elevated troponin I levels across different assays in patients with suspected acute coronary syndrome *Am J Cardiol* 2009; 104: 164–168.
27. Kavsak PA, Newman AM, Lustig V, MacRae AR, Palomaki GE, Ko DT, Tu JV, Jaffe AS. Long-term health outcomes associated with detectable troponin I concentrations. *Clin Chem* 2007; 53: 220–227.
28. Bonaca MP, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Ruff CT, Antman EM, Morrow DA. American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology/Heart Federation universal definition of myocardial infarction classification system and the risk of cardiovascular death: observations from the TRITON-TIMI 38 trial (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38). *Circulation* 2012; 125: 577–583.
29. Metra M, Bettari L, Pagani F, Lazzarini V, Lombardi C, Carubelli V, Bonetti G, Bugatti S, Parrinello G, Caimi L, Felker GM, Dei Cas L. Troponin T levels in patients with acute heart failure: clinical and prognostic significance of their detection and release during hospitalisation. *Clin Res Cardiol*. 2012; [Epub ahead of print].
30. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Müllner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *Br Med J* 2003; 326: 312–313.
31. Pruszyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947–1952.
32. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism (MAPPET-2 trial). *Circulation* 2003; 106: 1263–1268.
33. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108: 2191–2194.
34. Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers in pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1782–1784.
35. Collinson PO. Sensitive troponin assays. *J Clin Pathol*. 2011; 64: 845–849.
36. Martínez AJL, Sánchez AFJ, Echezarreta UMA, et al. Clinical usefulness of troponin I in acute pulmonary embolism. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133: 201–205.
37. Charpentier S, Maupas-Schwalm F, Cournot M, Elbaz M, Ducassé JL, Bottella JM, Lauque D. Diagnostic accuracy of quantitative heart-fatty acid binding protein assays compared with Cardiodetect (®) in the early detection of acute coronary syndrome. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104: 524–529.
38. Figiel Ł, Wraga M, Bednarkiewicz Z, Lipiec P, Smigielski J, Krzemińska-Pakuła M, Kasprzak JD. Direct comparison of the diagnostic value of point-of-care tests detecting heart-type fatty acid binding protein or glycogen phosphorylase isoenzyme BB in patients with acute coronary syndromes with persistent ST-segment elevation. *Kardiol Pol*. 2011; 69: 1–6.
39. Charpentier S, Maupas-Schwalm F, Cournot M, Elbaz M, Ducassé JL, Bottella JM, Lauque D. Diagnostic accuracy of quantitative heart-fatty acid binding protein assays compared with Cardiodetect (®) in the early detection of acute coronary syndrome. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104: 524–529.
40. Ishii J, Ozaki Y, Lu J, Kitagawa F, Kuno T, Nakano T, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Matsui S, Oshima H, Nomura M, Ezaki K, Hishida H. Prognostic value of serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein relative to cardiac troponin T on admission in the early hours of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005; 51: 1397–13404.
41. Bozkurt S, Kaya EB, Okutucu S, Aytemir K, Coskun F, Oto A. The diagnostic and prognostic value of first hour glycogen phosphorylase isoenzyme BB level in acute coronary syndrome. *Kardiol J*. 2011; 18: 496–502.
42. Alcock RF, Roy P, Adorini K, et al. Incidence and determinants of myocardial infarction following percutaneous coronary interventions according to the revised Joint Task Force definition of troponin T elevation. *Int J Cardiol*. 2009. [Epub ahead of print].
43. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJ, Dikkeschei BD, Zijlstra F. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71: 318–324.
44. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GG, et al. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *QJM* 2009; 102: 369–378.
45. Bonello L, De Labriolle A, Lemesle G, et al. Prognostic value of procedure-related myocardial infarction according to the universal definition of myocardial infarction in saphenous vein graft interventions. *Am Heart J* 2009; 157: 894–898.
46. Lim CC, van Gaal WJ, Testa L, Cuculi F, Arnold JR, Karamitsos T, Francis JM, Petersen SE, Digby JE, Westaby S, Antoniades C, Kharbanda RK, Burrell LM, Neubauer S, Banning AP. With the „universal definition,” measurement of creatine kinase-myocardial band rather than troponin allows more accurate diagnosis of periprocedural necrosis and infarction after coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 653–661.
47. Lim CC, Cuculi F, van Gaal WJ, Testa L, Arnold JR, Karamitsos T, Francis JM, Digby JE, Antoniades C, Kharbanda RK, Neubauer S, Westaby S, Banning AP. Early diagnosis of perioperative myocardial infarction after coronary bypass grafting: a study using biomarkers and cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 2046–2053.
48. Friedecký B, Engliš M, Franečková J, et al. Doporučení České společnosti klinické biochemie ke stanovení biochemických markerů poškození myokardu. *Klin. Biochem. Metab* 2008; 16: 50–55.

Článek přijat redakcí: 8. 7. 2012

Článek přijat po přepracování: 23. 8. 2012

Článek přijat k publikaci: 9. 9. 2012

MUDr. Tomáš Janota, CSc.

3. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice
a 1. lékařská fakulta UK, Praha
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
tomasjanota@atlas.cz