

Analýza koronárního trombu u nemocných s infarktem myokardu: změna názoru na vznik akutního uzávěru věnčité tepny

Jan Vojáček¹, Ivo Šteiner², Josef Špaček², Josef Bis¹, Jaroslav Dušek¹

¹1. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN Hradec Králové

Cíl práce: V poslední době s rutinním používáním tromboaspirace u nemocných s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST segmentu vznikla možnost analýzy trombu získaného přímo z věnčité tepny. V naší práci jsme se zaměřili na ověření různých metodik analýzy aspirátu získaných při primární koronární angioplastice u nemocných s STE infarktem myokardu.

Metodika a soubor nemocných: Trombus byl odebírán tromboaspiračním katetrem během výkonu při zavádění tromboaspiračního katétru do trombu. Do studie bylo zařazeno v období od 29. 10. 2012 do 14. 7. 2013 celkem 50 nemocných (věk 35–91 let, průměrně 65,4±13,9 let, z toho 36 mužů a 14 žen).

Výsledky: Komplexním zhodnocením použitých vyšetřovacích metod (světelná mikroskopie, elektronová mikroskopie, imunohistochemie) v jednotlivých případech lze sestavu 50 případů rozdělit podle charakteru aspirátu a jeho vztahu k době trvání od vzniku klinických známek infarktu myokardu následovně: čerstvý trombus 36 (z toho 5 s přítomností ateromových hmot), starší trombus 2, čerstvý + starší trombus 8 (z toho 2 s přítomností ateromových hmot), pouze ateromové hmoty 3, nádorový embolus 1. Celkem tedy v 11 případech byl čerstvý trombus tvořen převážně destičkami. Nález staršího nebo kombinace čerstvého a staršího trombu byl přítomen u 20% nemocných. Výskyt destičkového trombu nebyl závislý na době vzniku klinických manifestací akutního infarktu myokardu.

Závěr: Naše výsledky ukazují na možnost sledování vztahu složení koronárního trombu ke klinické manifestaci onemocnění. Potvrzují skutečnost, že prvotní iniciace vzniku koronárního trombu, který posléze vede k úplnému uzávěru tepny, může o dobu i několika dnů, nejspíše ale ne více než pěti dnů, předcházet klinické manifestaci onemocnění. Tato skutečnost poněkud mění naše názory na patofyziologii vzniku akutního infarktu myokardu a v budoucnu by mohla mít i léčebné konsekvence.

Klíčová slova: akutní infarkt myokardu, koronární trombus, světelná mikroskopie, elektronová mikroskopie, imunohistochemie.

Coronary thrombus analysis in myocardial infarction: new aspects of acute coronary occlusion

Aim of the study: Thromboaspiration in patients with STE myocardial infarction brought the possibility of the analysis of the thrombus acquired from occluded coronary artery.

Patients and methods: We report the results of light microscopy, electron microscopy and immunohistochemistry analysis of the aspirates obtained during the primary coronary angioplasty by thromboaspiration catheters in patients with STE acute myocardial infarction. The thrombus was obtained in 50 consecutive patients (age 35–91 years, average 65.4 ± 13.9, 36 males and 14 females) from October 29, 2012 through July 14, 2013.

Results: The composition of obtained thrombus was characterized as follows: fresh thrombus 36 (including 5 with a presence of atheroma), old thrombus 2, fresh and old thrombus 8 (including 2 with a presence of atheroma), atheroma only 3, tumor 1. Altogether in 11 cases fresh thrombus was composed mainly from platelets. Old thrombus and/or combination of an old with fresh thrombus was present in 20% of cases. The presence of platelet thrombus was not correlated to the time interval from first clinical presentation.

Conclusion: Our results show the possibility of an analysis of the time consequence of events in coronary arterial thrombus formation. We confirmed the notion that first pathophysiological events of coronary thrombus formation preceded by several days (but not more than 5 days) the clinical presentation. This phenomena changes our view of an acute coronary syndrome pathophysiology and probably will have impact on the treatment of patients with an acute coronary syndrome.

Key words: acute myocardial infarction, coronary thrombus, light microscopy, electron microscopy, immunohistochemistry.

Interv Akut Kardiolog 2013; 12(4): 178–182

Ruptura nebo eroze koronárního plátu je podle dosavadních údajů podložených autoptickými nálezy, OCT nebo IVUS vyšetřením poměrně častá událost (1–4). Nejspíše jen velmi malá část ruptur či erozí koronárních plátů končí akutní koronární trombózou s totálním nebo subtotálním uzávěrem věnčité tepny a klinickými projevy akutního

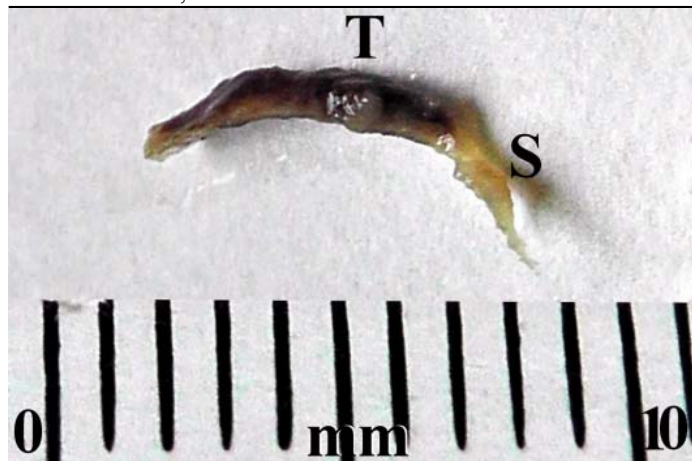
infarktu myokardu. V poslední době s rutinním používáním tromboaspirace u nemocných s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST segmentu vznikla možnost analýzy trombu získaného přímo z věnčité tepny u těchto nemocných (4–6). V naší práci jsme se zaměřili na ověření různých metodik analýzy aspirátu získaných při primární koronár-

ní angioplastice u nemocných s STE infarktem myokardu a jejich vztahu ke klinické prezentaci onemocnění.

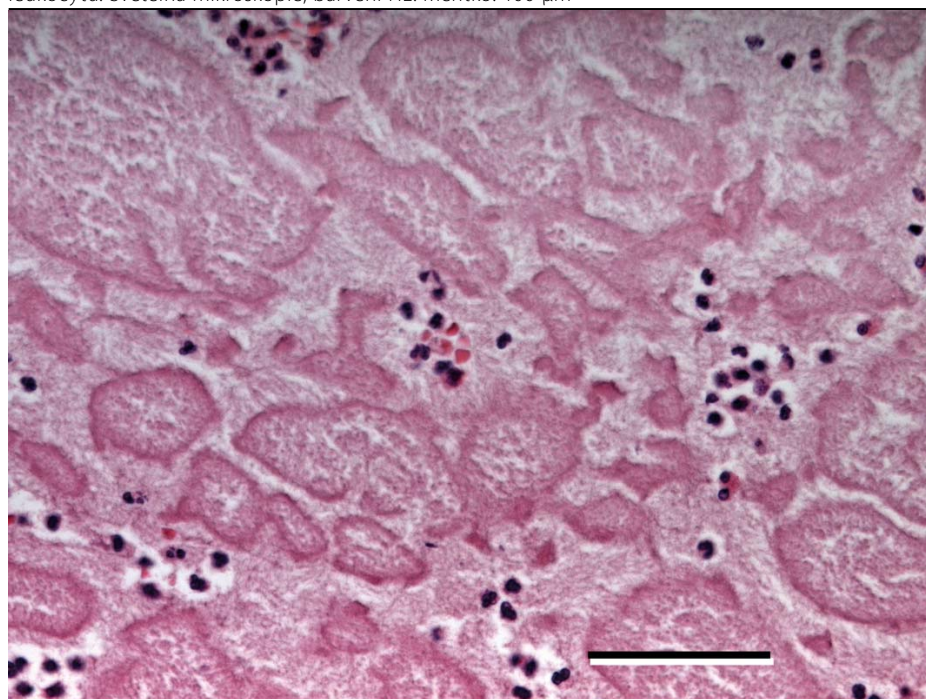
Použité metody a soubor nemocných

Oddělení intervenční kardiologie I. interní kardiologické kliniky Lékařské fakulty Fakultní

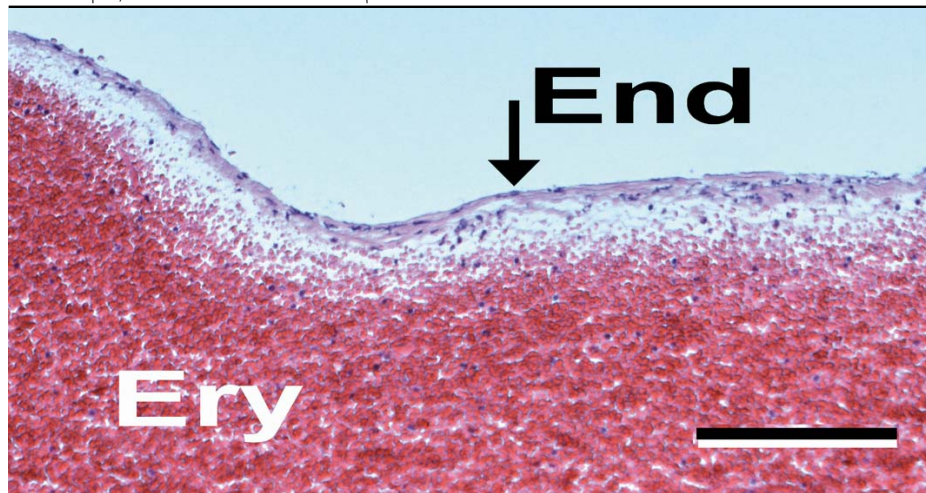
Obrázek 1. Tromboaspirát makroskopicky – tmavá (T) a světlá (S) část, která se nitkovitě ztenčuje



Obrázek 3. Světlý trombus – je tvořen téměř výhradně trombocyty. Přítomny jsou i drobné shluky leukocytů. Světelná mikroskopie, barvení HE. Měřítka: 100 μ m



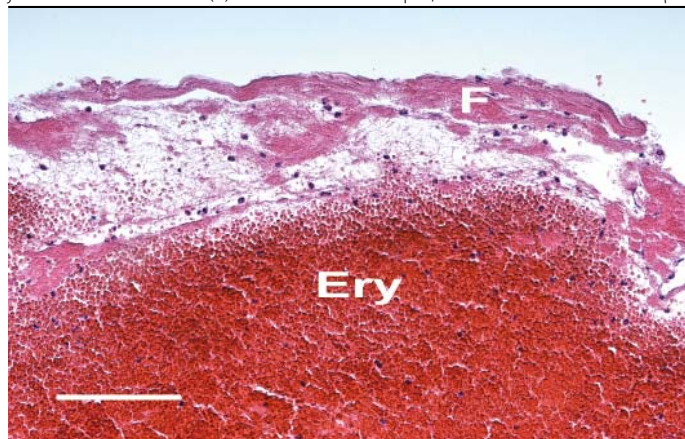
Obrázek 4. Starší trombus – kondenzace erytrocytů (Ery); na povrchu vrstva endotelu (End). Světelná mikroskopie, barvení HE. Měřítka: 500 μ m



nemocnice Hradec Králové slouží jako terciální nemocnice pro léčbu akutních infarktů myokardu

v oblasti Královéhradeckého kraje a některých přilehlých okresů, spádová oblast je přibližně

Obrázek 2. Tmavý trombus – je tvořen převážně erytrocyty (Ery); na povrchu je tenká vrstva fibrinu (F). Světelná mikroskopie, barvení HE. Měřítka: 200 μ m



550 000 obyvatel. Ročně je prováděno kolem 500 primárních koronárních angioplastik. K primární koronární angioplastice jsou indikováni nemocní se symptomy akutního infarktu myokardu doprovázenými EKG nálezem elevací úseku ST o 0,2 mV ve dvou sousedních svodech nebo známkami akutního pravého zadního infarktu myokardu a s dobou trvání symptomů do 12 hodin. Koronární angioplastika je prováděna standardní technikou z radiálního či v případě kontraindikací femorálního přístupu. Tromboaspirace pomocí katétrů Export® AP Aspiration Catheter (Medtronic Vascular Inc., Minneapolis, USA) a Eliminate™ (Terumo® Clinical Supply Co., LTD. Gifu, JAPAN) je prováděna rutinně u nemocných s angiografickým nálezem trombu v koronárním řečišti. Nemocní dostávají rutinně během prvního lékařského kontaktu kyseliny acetylsalicylovou intravenózně 500 mg a nefrakcionovaný heparin 5 000–10 000 jednotek. Duální antiagregace byla zahajována až po ukončení intervenčního výkonu a tedy až po odebrání trombu.

Trombus byl odebírán výše uvedeným tromboaspiračním katérem během výkonu při zavádění tromboaspiračního katétru do trombu a odsávání materiálu bylo prováděno speciální 20ml stříkačkou s podtlakem.

Do studie bylo zařazeno v období od 29. 10. 2012 do 14. 7. 2013 celkem 50 nemocných (věk 35–91 let, průměrně 65,4±13,9 let, z toho 36 mužů a 14 žen).

Po odběru byly aspiráty fixovány v neutrálním formalinu (pro světelnou mikroskopii) nebo směsi 3 % glutaraldehydu a 2 % paraformaldehydu ve fosfátovém pufru (pro elektronovou i světelnou mikroskopii). Všechny 50 vzorků bylo vyšetřeno standardně světelně mikroskopicky s barvením hematoxylinem – eosinem.

Sedmnáct vzorků bylo vyšetřeno i elektron-mikroskopickými metodami – všechny v poloténkových řezech, devět i v ultratenkých řezech.

Tabulka 1. Charakteristika hodnoceného souboru nemocných

Demografie	pacientů					
	průměr	SD	medián	min	max	geometrický průměr
Věk	65,4	13,87	65	35	91	63,9
Pohlaví	muži	%	ženy	%		
	36	72%	14	28%		
Infarktová tepna	n	%		Infarkt dle lokalizace	n	%
	RIA	13	26	A	15	30
ACD	31	62		P	34	68
RC	2	4		jiný	1	2
jiné vč. stentu	4	8				
Doba do reperfuze						
V hodinách	6,5	13,32	3	1,5	96	3,9
	n	%				
Hypertenze	30	60				
Kouření	24	48				
Diabetes mellitus	7	14				
Hyperlipidémie	30	60				
ICHs						
AP stabilní	4	8				
st. p. IM	8	16				
st. p. AKB	1	2				
	průměr	SD	median	min	max	geometrický průměr
CK_MB vstupně	3,91	4,614	2,06	0,46	22,3	2,39
CK_MB peak	5,21	4,843	4,14	0,7	23,38	3,74
EF	43,2	10,46	45	20	60	41,7

V těchto 17 případech byl vzorek rozdělen – větší část pro světelnou mikroskopii, menší část pro elektronovou mikroskopii, přičemž bylo dbáno, aby pro obě metody byly zastoupeny oba makroskopicky patrné vidy materiálu – tmavé a světlé partie. Materiál pro elektronovou mikroskopii byl postfixován 1% kyselinou osmičelou, kontrastován v bloku uranylacetátem, odvodněn etanolem a acetonem a zalit do směsi epon-durcupan. Poloténké řezy o síle 1 µm byly barveny toluidinovou modří, ultratenké řezy byly kontrastovány uranylacetátem a octanem olova a poté prohlíženy v transmisním elektronovém mikroskopu Philips EM 208 S.

Vybrané vzorky světelně mikroskopické byly vyšetřeny i imunohistochemicky; standardní metodikou byly použity protilátky CD31 a CD34 (endotelie), CD68 (makrofágy) a myeloperoxidáza (granula neutrofilů).

Výsledky

Základní charakteristika souboru nemocných je uvedena v tabulce 1.

Makroskopické hodnocení

Vzorky byly většinou válcovitého tvaru, průměru 1–1,5 mm, délky až 15 mm, přičemž

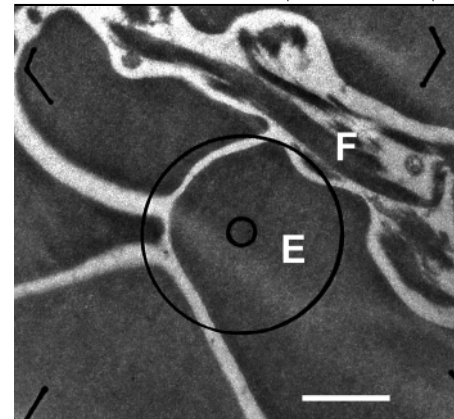
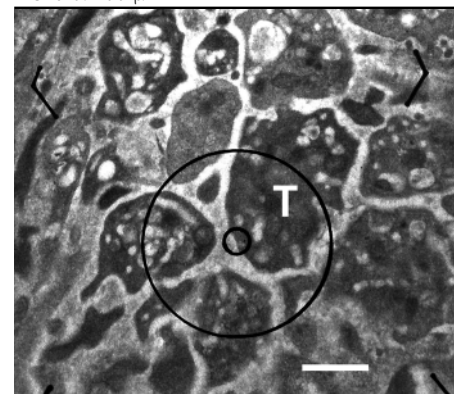
některé se při jednom konci až nitkovitě ztenčovaly, případně šlo o několik drtek. Vzhled trombu měl dva vidy – tmavý, rezavý až tmavě hnědý, gumovité konzistence a světlý, žlutobělavý, gelovité konzistence. Jednotlivé vzorky obsahovaly obvykle oba vidy (tmavý většinou v převaze) – buď odděleně, nebo promíšeně (obrázek 1).

Světelná mikroskopie

Vzorky sestávaly z krevních elementů (erytrocyty, leukocyty, agregované trombocyty, fibrin) běžného vzhledu – čerstvé tromby, či starší, eventuálně již s úklidovou reakcí – starší tromby, případně z obsahu ateromových plátů.

Čerstvé tromby byly v tmavých částech tvořeny shluky erytrocytů, dobře ohraničených a vzájemně dobře oddělených, s tenkou vrstvou fibrinu a destiček na povrchu (obrázek 2). Světlé části čerstvého trombu byly tvořeny destičkami a fibrinem, přičemž v některých případech byly čistě destičkové (obrázek 3).

Známkami **staršího trombu** byly jeho celková konzistence ve srovnání s čerstvými tromby, stínovitý vzhled erytrocytů, degranulace neutrofilních leukocytů (patrná v imunohistochemické reakci s myeloperoxidázou), přítomnost CD68-pozitivních makrofágů a přítomnost en-

Obrázek 5. Erytrocyty (E) a fibrin (F) v čerstvém trombu. Elektronová mikroskopie. Měřítko: 0,5 µm**Obrázek 6.** Ateromové hmoty – štěrby po krystalech cholesterolu v prokrvácených amorfních hmotách. Světelná mikroskopie, barvení HE. Měřítko: 200 µm

dotelií (obrázek 4). Známky pokročilejší organizace trombu – přítomnost fibroblastů či kolagenu, nebyly prokázány.

Ateromové hmoty obsahovaly amorfni nekrotický materiál, lipofágy/pěnitě buňky, krystaly cholesterolu a drobné kalcifikace. Často byly prokrvácené – čerstvé či staršího data.

V některých případech byl materiál tvořen směsí čerstvého a staršího trombu, případně i ateromových hmot.

Elektronová mikroskopie

Čerstvý trombus: erytrocyty s denzní matrix, vláknitý fibrin (obrázek 5), trombocyty, většinou degranulované a neutrofilní leukocyty s denzními granuly.

Starší trombus: jsou přítomny projevy autolýzy – erytrocyty ztrácejí denzitu, trombocyty mají zcela smazanou vnitřní ultrastrukturu, leukocyty ztrácejí plazmatickou membránu a dochází v nich k pyknotickému rozpadu jádra. Známkou úklidové reakce je přítomnost makrofágů monocytárního původu (obrázek 6); obsahují četné vakuoly a lyzosomy, některé fagocytují fibrin; rovněž mohou podléhat autolýze.

Materiál **ateromového plátu:** granulární a amorfni materiál, prázdné prostory po roz-

Tabulka 2. Histologická, histochemická a elektronmikroskopická charakteristika získaných aspirátů

charakteristika	n
čerstvý trombus	36
(z toho 5 s přítomností ateromových hmot) v 11 případech byl čerstvý trombus tvořen převážně destičkami	
starší trombus	2
čerstvý + starší trombus	8
(z toho 2 s přítomností ateromových hmot)	
pouze ateromové hmoty	3
nádorový embolus	1

Tabulka 3. Histologická charakteristika získaných aspirátů ve vztahu k době mezi klinickým začátkem infarktu myokardu a odběrem trombu

Charakter trombu	n	doba mezi klinickým začátkem infarktu myokardu a odběrem trombu
Čerstvý trombus	36	6,5 STD 13,4
Starý trombus	13	6,7 14
Destičky ne	28	6,5 13,4
Destičky ano	11	6,9 15,5

puštěných krystalech cholesterolu a makrofágy s lipidními vakuolami (lipofágy).

Imunohistochemie

CD68–pozitivní buňky odpovídaly makrofágům a byly přítomny jak na povrchu trombů, tak v jejich hloubce. CD31 a CD34–pozitivní buňky pokrývaly povrch trombu – endotelizace. Myeloperoxidázová reakce prokazovala degradaci neutrofilů.

Vztah histologického, imunohistochemického a elektronmikroskopického nálezu k době klinické manifestace

Komplexním zhodnocením všech našich vyšetřovacích metod (světelná mikroskopie, elektronová mikroskopie, imunohistochemie) v jednotlivých případech lze sestavu 50 případů rozdělit podle charakteru aspirátu a jeho vztahu k době trvání od vzniku klinických známek infarktu myokardu (tabulky 2 a 3):

- čerstvý trombus 36 (z toho 5 s přítomností ateromových hmot),
- starší trombus 2,
- čerstvý + starší trombus 8 (z toho 2 s přítomností ateromových hmot),
- pouze ateromové hmoty 3,
- nádorový embolus 1,
- (celkem tedy byly ateromové hmoty zastíženy v 10 aspirátech).

V celkem 11 případech byl čerstvý trombus tvořen převážně destičkami.

Vztah jednotlivých typů nálezu ke klinické prezentaci je uveden v tabulkách 2 a 3. Nález staršího nebo kombinace čerstvého a staršího trombu byl přítomen u 20% nemocných.

Výskyt destičkového trombu nebyl závislý na době vzniku klinických manifestací akutního infarktu myokardu.

Diskuze

Za příčinu akutního infarktu myokardu je dnes chápána kaskáda dějů vznikajících v důsledku ruptury nebo eroze koronárního plátu s tenkou čepičkou (TCFA) následkem účinku metaloproteináz, s aktivací trombocytů zprvu se vznikem bílého destičkového trombu a následná aktivace koagulační kaskády na povrchu aktivovaných destiček; tu zahajuje vyplavení tkáňového faktoru z plátu, jeho aktivace v mikropartikulích a na povrchu některých cirkulujících buněk bílé řady a jeho interakce s faktorem VIIa, aktivace koagulační kaskády následně vede ke vzniku okluzivního červeného trombu.

Rozšíření primárních koronárních angioplastik zpětně umožnilo získání celé řady nových poznatků o patofyziologii vzniku akutní koronární okluze u infarktu myokardu.

Analýza koronárních aspirátů, získaných při přímé koronární angioplastice tromboaspiračním katétre, umožnila v poslední době podrobnější zkoumání vznikajícího trombu.

Ukazuje se, že ve studiích hodnotících histologické nálezy aspirátů získaných při primární koronární angioplastice u nemocných ošetřených do 12 hodin od vzniku potíží jsou nacházeny tromby staršího data. To znamená, že koronární trombóza v klasickém pojetí se vznikem bílého destičkového trombu v prvních hodinách s následnou přeměnou v červený trombus s převahou fibrinu a erytrocytů, nemusí odpovídat skutečnému průběhu onemocnění.

Nishihira se spoluautory (7) našli jako významný prediktor mortality během hospitaliza-

ce u nemocných s akutním infarktem myokardu organizaci koronárního trombu v aspirovaném materiálu. Autoři vyvozují, že trombóza u těchto nemocných s akutním infarktem myokardu probíhala již hodiny, desítky hodin či dnů a týdnů od vzniku akutních klinických projevů. Tento nález byl v uvedeném studiu u jedné třetiny nemocných s infarktem myokardu a spolu s pokročilým věkem, recidivou infarktu myokardu a přítomností kardiogenního šoku byly nezávislými prediktory úmrtí během hospitalizace. Uvedení autoři jako organizovaný trombus hodnotili trombus se známkami endotelizace a prorůstání kapilár do trombu s anebo bez prorůstání buněk hladkého svalstva a buněk pojivové tkáně. Podobné výsledky byly hlášeny i z patologicko-anatomických studií, kde byl nalézán organizovaný trombus i u mladých nemocných s akutním infarktem myokardu a domníváme se tedy, že endotelální proliferace a fibrotizace trombu nastává již během několika hodin po jeho vzniku. V důsledku probíhajících protrombotických a trombolitických projevů je epizodický nárůst trombu velmi častý a přispívá tak nejen ke konečnému akutnímu uzávěru, ale i k postupné progresi u klinicky němých koronárních ruptur a u stabilních forem onemocnění, které probíhají ve velkém procentu před finálním okluzivním aterotrombotickým uzávěrem. Mnohočetné subklinické epizody ruptury či eroze plátu následované hojením jsou důležitým mechanismem progresu koronární aterosklerózy 8–10. Byla demonstrována vysoká významnost mezi množstvím opakovaných subklinických disrupcí a procentem stenózy věnčité tepny⁹. Agregáty destiček embolizujících do mikrocirkulace mohou akcentovat tento proces. V jiné podobně designované studii Kramerová se spoluautory⁵ prováděli histologické rozboru aspirovaných trombů, což se jim podařilo u 74% pacientů s infarktem myokardu se ST elevacemi. Přestože i do této studie autoři zařazovali nemocné do 12 hodin od vzniku obtíží, u více než 40% nemocných byly tromby hodnoceny jako starší 24 hodin a autoři vyvozují, že ruptura nebo eroze plátu a počátek formace trombu o mnoho hodin či dokonce dnů předbíhají vzniku akutních symptomů. Distální embolizace byla nalézána u 21% nemocných a čerstvý trombus byl nalezen u 60% nemocných. Uvedená autorka v této studii hodnotila jako čerstvý trombus (méně než 1 den) kompletně složený z vrstev destiček, fibrinu, erytrocytů a intaktních granulocytů. Naproti tomu lytický trombus (stáří 1 až 5 dnů) vykazoval úseky kolikvační nekrózy a karyorheze granulocytů. Organizovaný trombus (starší 5 dnů) byl charakterizován vrůstajícími ostrůvky

buněk hladkého svalstva bez nebo s depozicí mladé pojivové tkáně a vrůstáním kapilárních cév. Navíc Henriques de Couveia¹ se spoluautory prokázali pitevní histopatologické průkazy, které vedly v důsledku uzávěru věnčité tepny trombózu začínající dny nebo dokonce týdny před skutečným úmrtím nemocného.

Námi popisované změny ve starších trombech jsou jistě starší než několik hodin, nejspíše několik málo dnů, asi ale ne více než cca 5 dnů (chybí fibroblasty a kolagen). Nález staršího nebo kombinace čerstvého a staršího trombu byl přítomen u 20% nemocných. Výskyt destičkového trombu nebyl závislý na době vzniku klinických manifestací akutního infarktu myokardu. Naše výsledky ukazují na možnost sledování vztahu složení koronárního trombu ke klinické manifestaci onemocnění. Potvrzují skutečnost, že prvotní iniciace vzniku koronárního trombu, který posléze vede k úplnému uzávěru tepny, může o dobu i několika dnů, nejspíše ale ne více než pěti dnů, předcházet klinické manifestaci onemocnění. Tato skutečnost poněkud mění naše názory na patofyziologii vzniku akutního infarktu myokardu a v budoucnu by mohla mít i léčebné konsekvence.

Navíc se ukazuje, že ne zcela prozkoumaný je protrombotický a antitrombotický význam elementů bílé krevní řady (fagocytóza destiček, podíl na aktivizaci tkáňového faktoru, produkce působků ovlivňujících destičky a koagulační kaskádu). Ze získaného materiálu lze provádět i proteomickou a genomickou analýzu¹¹ a zajímavý je i nález průkazu bakteriální DNA a její možné účasti na iniciaci akutní koronárního syndromu.

Limitace studie

Přestože různé rozborů aspirátů získaných při primární koronární angioplastice poměrně výrazně přispívají k pochopení mechanismů vedoucích ke vzniku akutního koronárního syndromu, je tato metodika limitována některými okolnostmi. Především jde o obtíže při stanovení časové řady probíhajících jevů, o to, že všichni nemocní jsou standardně zaléčeni kyselinou acetylosalicylovou a heparinem i o nemožnost standardizace odběru materiálu.

Závěr

Naše výsledky ukazují na možnost sledování vztahu složení koronárního trombu ke klinické manifestaci onemocnění. Potvrzují skutečnost, že prvotní iniciace vzniku koronárního trombu, který posléze vede k úplnému uzávěru tepny, může o dobu i několika dnů, nejspíše ale ne více než pěti dnů, předcházet klinické manifestaci onemocnění. Tato skutečnost poněkud mění naše názory na patofyziologii vzniku akutního infarktu myokardu a v budoucnu by mohla mít i léčebné konsekvence.

Podpořeno projektem koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00179906 (Ministerstva zdravotnictví).

Litertatura

1. Henriques de Gouveia R, van der Wal AC, van der Loos CM, Becker AE. Sudden unexpected death in young adults. Discrepancies between initiation of acute plaque complications and the onset of acute coronary death. *Eur Heart J*. 2002;23:1433–40.
2. Rittersma SZH, van der Wal AC, Koch KT, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005; 111: 1160–1165.

3. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death. Evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*. 2001; 103: 934–940.
4. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *New Engl J Med* 2008; 358: 557–567.
5. Kramer MC, van der Wal AC, Koch KT, et al. Histopathological features of aspirated thrombi after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. *PLoS ONE*. 2009; 4: e5817.
6. Pessi T, Karhunen V, Karjalainen PP, et al. Bacterial signatures in thrombus aspirates of patients with myocardial infarction. *Circulation* 2013; 127: 1219–1228.
7. Nishihira K, Hatakeyama K, Shibata Y, Kitamura K, Asada Y. Organized thrombus in aspirated coronary materials can predict in-hospital mortality of patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2013; 77: 1275–1280.
8. Van Der Wal AC, Becker AE (1999) Atherosclerotic plaque rupture – pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res* 41: 334–344.
9. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999; 82: 265–268.
10. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001; 103: 934–940.
11. Distelmaier K, Adlbrecht Ch, Jakowitsch J, et al. Proteomic profiling of acute coronary thrombosis reveals a local decrease in pigment epithelium-derived factor in acute myocardial infarction. *Clinical Science*. 2012; 123: 111–119.

Článek přijat redakcí: 16. 9. 2013

Článek přijat po přepracování: 1. 10. 2013

Článek přijat k publikaci: 15. 10. 2013

prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc.

1. interní kardiologická klinika LF UK a FN HK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
jan.vojacek@fnhk.cz
