

Kardiomarkery v diagnostice srdečního selhání

Radek Pudil

1. interní kardioangiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Práce představuje přehled současných možností klinického užití kardiomarkerů v diagnostice srdečního selhávání. Zaměřuje se především na natriuretické peptidy, podává základní poznatky jejich vzniku a účinku na kardiovaskulární systém. Věnuje se také preanalytickým tématům. Podává současně přehled o některých potenciálně zajímavých markerech (midregionální proANP a midregionální adrenomedulin).

Klíčová slova: srdeční selhání, natriuretické peptidy, midregionální pro ANP, midregionální proadrenomedulin.

Cardiomarkers in diagnostics of the heart failure

The article presents an overview of the current possibilities of the clinical use of cardiac markers in the diagnostics of heart failure. It focuses primarily on natriuretic peptides, and it provides a basic knowledge of their origin and effect on the cardiovascular system. It brings information about a preanalytical issue. The information about new potentially interesting markers (mid-regional pro-ANP and mid-regional pro-adrenomedullin) is included.

Key words: heart failure, natriuretic peptides, mid-regional pro-ANP, mid-regional pro-adrenomedullin.

Interv Akut Kardiol 2015; 14(1): 22–25

Stanovení kardiomarkerů si v průběhu času vydobylo své místo v diagnostice srdečního selhání. První rozsáhlejší klinická studie prokazující možnost klinického využití natriuretických peptidů byla publikována již v roce 2002 (1). Od té doby byla provedena řada dalších studií, které přinesly nové poznatky o využití natriuretických peptidů v této oblasti a také řada klinických pracovišť získala své vlastní zkušenosti (2, 3, 4). Výsledkem byla inkorporace stanovení kardiomarkerů (především natriuretických peptidů) do doporučení odborných společností. Cílem tohoto sdělení je připomenout některá užitečná data o současném postavení stanovení kardiomarkerů v diagnostice srdečního selhání, a to především natriuretického peptidu typu B (BNP) a jeho N-terminálního fragmentu (NT-proBNP), dále některých nových markerů srdečního selhání (midregionálního pro ANP a midregionálního proadrenomedulinu).

Natriuretické peptidy – základní data

Mozkový natriuretický peptid typu B (BNP) má podobné biologické efekty jako síňový natriuretický peptid (ANP). Za normálních podmínek jsou oba produkovány svalovinou srdečních síní (zatímco ANP je uchovávan v granulech a je připraven pro rychlé uvolnění do cirkulace, BNP je uložen pouze v malém množství a ke zvýšení jeho koncentrace je nutná *de novo* syntéza v myokardu). Z toho vyplývá lehce opožděný nárůst maximální koncentrace BNP u nemocných se srdečním selháním. Klinicky se tato skutečnost prakticky neprojevuje. Hlavními účinky natriuretických peptidů jsou diuréza a natriuréza, spektrum jejich účinků je však širší, zahrnuje také inhibici systému renin angiotenzin

aldosteron a sympatické nervové aktivity, relaxaci buněk hladké svaloviny, vzestup endoteliální permeability, dále relaxaci buněk hladké svaloviny v plicním řečišti, zvýšení lipolýzy v tukové tkáni, inhibici procesů myokardiální a cévní remodelace a také cytoprotektivní efekt (5).

Účinek natriuretických peptidů je zprostředkován vazbou na tři receptory pro natriuretické peptidy (NPR-A, NPR-B a NPR-C). Většina biologických efektů je zprostředkována vazbou na receptory typu A a B.

Ke vzestupu tvorby ANP a BNP vede tlakové a objemové přetížení myokardu, kdy myokard komor reexprimuje řadu fetálních genů, mezi nimi geny pro tvorbu obou natriuretických peptidů. K tomuto stavu dochází u všech edematózních onemocnění spojených s retencí vody a solí, především pak selhání srdce a ledvin. Je všeobecně známo, že gen pro BNP kóduje tvorbu preproBNP (134 aminokyselin). Odštěpením signálního peptidu (26 aminokyselin) vzniká proBNP (108 aminokyselin). Fragmenty signálního peptidu je možné nalézt v cirkulující krvi v normální populaci i u nemocných s infarktem myokardu. Midregionální část proBNP (36–71) obsahuje 7 serinových a treoninových reziduí, díky kterým může dojít k úplné nebo částečné O-glykosylaci. Glykosylace sama o sobě nevede ke změně prostorové struktury molekuly, ale má významné následky: glykosylované molekuly proBNP ovlivňují působení endopeptidáz, tedy mohou ovlivnit množství štěpů proBNP (NT-proBNP i BNP) a dále většina současných diagnostických souprav je není schopna detekovat. Ukazuje se, že stupeň glykosylace může ovlivňovat naměřené koncentrace natriuretických peptidů (6).

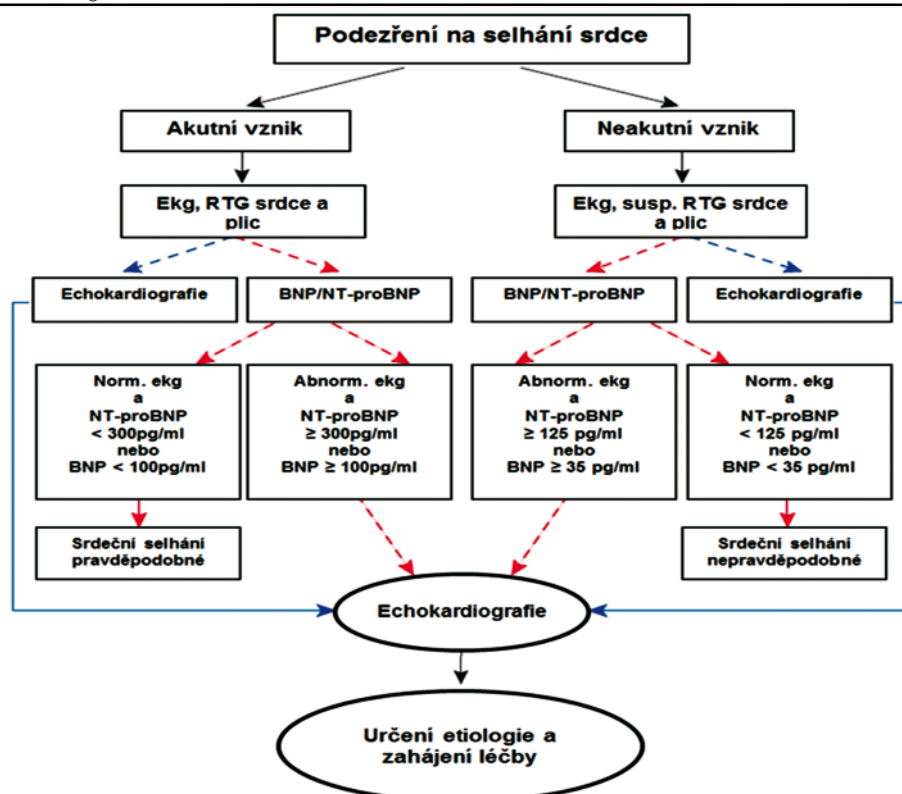
Následně je biologicky málo aktivní proBNP štěpen endopeptidázou furinem a serinovou proteázou corinem na biologicky aktivní BNP (32 aminokyselin) a neaktivní NT-proBNP (76 aminokyselin), které jsou pak uvolňovány do cirkulace. Bylo prokázáno, že malé množství BNP i NT-proBNP může vznikat i uvnitř myocytu. V experimentu bylo prokázáno, že aktivitu furinu lze při pokusech *in vitro* inhibovat. Podobně je zajímavá transmembránová proteáza corin, která je zakotvena na membráně myocytu a podílí se na štěpení proBNP i pro ANP. Její aktivita může být také různá, byly popsány její mutace, které by mohly být příčinami různých hladin natriuretických peptidů v cirkulaci (7).

Natriuretické peptidy se mezi sebou liší také biologickým poločasem (BNP 13–20 min., NT-proBNP 25–70 min.) a způsobem eliminace. BNP je eliminován cestou tzv. clearance receptorů (NPR-C) a v menší míře je degradován působením neutrální endopeptidázy, NT-proBNP pak při pasivním průchodu vysoce prokrvenými orgány (ledviny, játra a svaly). Podíl renální exkrece je u obou natriuretických peptidů stejný a pohybuje se kolem 15–20 % ve zdravé populaci. U pacientů s poruchou funkce ledvin toto procento může kolísat. V případě poklesu glomerulární filtrace pod 30 ml/min/1,73 m² stoupá poměr NT-proBNP a BNP (8, 9).

Stanovení natriuretických peptidů v diagnostice srdečního selhání podle doporučení odborných společností

Doporučení České kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního

Graf 1. Algoritmus diagnostiky srdečního selhání s využitím natriuretických peptidů podle doporučení Evropské kardiologické společnosti. Upraveno podle McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 Eur Heart J. 2012; 33(14): 1787–1847



selhání z roku 2011 a následující rok vydaná doporučení Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání jasně definují využití stanovení natriuretických peptidů v klinické praxi (10, 11). Obě doporučení upozorňují především na velmi vysokou negativní prediktivní hodnotu koncentrace natriuretických peptidů a to jak pro pacienty s akutním, tak i chronickým srdečním selháním. **Podle evropských doporučení platí, že v případě akutního či akutně zhoršeného srdečního chronického srdečního selhání koncentrace NT-proBNP < 300 pg/ml nebo BNP < 100 pg/ml vylučují s velmi vysokou senzitivitou a specifitou srdeční selhání. Podobně u pacientů s chronickým srdečním selháním platí hodnoty NT-proBNP < 125 pg/ml nebo BNP < 35 pg/ml k vyloučení srdečního selhání** (avšak specifita a senzitivita je zde o něco nižší).

Pro diagnostiku srdečního selhání jsou nejvýznamnější anamnéza a kvalitní fyzikální vyšetření, elektrokardiogram (pro určení etiologie srdečního selhání), rtg hrudníku a echokardiografie, která navíc ukáže i příčinu srdečního selhání. Stanovení natriuretických peptidů je v těchto případech komplementárním vyšetřením. Naopak nabývá na významu v případě diagnostických pochybností, či nedostupnosti echokardiografie, kdy nízké hodnoty natriure-

tických peptidů vedou vyšetřujícího k pátrání po jiných příčinách symptomů nemocného. Algoritmus diagnostiky srdečního selhání podle doporučení Evropské kardiologické společnosti ukazuje graf 1.

Koncentrace natriuretických peptidů mohou odrážet tíži srdečního selhání a mají také prognostický význam (12, 13, 14, 15). Současně je třeba mít na paměti, že jejich interpretace musí vycházet z rozboru celého klinického stavu nemocného. Je známo, že koncentrace natriuretických peptidů se zvyšuje s věkem pacienta, naopak u obézních pacientů může být nižší, než by odpovídalo klinickému stavu. Dále při řádně vedené terapii srdečního selhání se může dosáhnout ve stabilizovaných fázích také relativně nízkých hodnot. Také je třeba mít na paměti i další onemocnění, které mohou být provázeny zvýšením koncentrace natriuretických peptidů:

- chlopní vady
- arytmie (fibrilace síní)
- plicní embolizace a těžká plicní hypertenze
- zánětlivá onemocnění srdce
- akutní nebo chronické renální selhání
- pokročilá cirhóza jater, ascites
- anemie
- sepsy
- endokrinní onemocnění (hyperaldosteronismus, Cushingův syndrom, hypertyreóza)

- těžká neurologická onemocnění (subarachnoidální krvácení, mozková příhoda, trauma)

Koncentrace natriuretických peptidů u těchto onemocnění zpravidla nedosahují příliš vysokých hodnot a mají jinou dynamiku v porovnání se srdečním selháním (16, 17, 18). Proto má lékař znalý problematiky nezastupitelnou roli v interpretaci zjištěných výsledků všech vyšetření, které musí být vždy složeny v ucelený obraz onemocnění.

Preanalytické faktory ovlivňující stanovení natriuretických peptidů

Vzhledem k tomu, že preanalytická fáze stanovení může v některých případech významně ovlivnit výsledné hodnoty, byla přijata doporučení International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Committee on the Standardization of Markers of Cardiac Damage (C-SMCD) (19, 20). Mezi základní požadavky patří dodržování podmínek stanovených výrobcem komerčního kitu. Dalším významným faktorem je stabilita a uchování odebraného vzorku. Zde stojí za připomenutí, že NT-proBNP zůstává stabilní při pokojové teplotě alespoň 2 dny, dlouhodobě lze tyto vzorky uchovat zamražené na -20°C alespoň 4 měsíce, při zamražení na -80°C pak až jeden rok. Vzhledem k více výrobcům kitů pro stanovení BNP je potřeba vycházet z doporučení konkrétního výrobce. Je prokázáno, že po odběru je BNP stabilní pouze 4 hodiny za pokojové teploty, údaje o dlouhodobém uchování vzorků pro stanovení se významně liší (proto se pro dlouhodobé uchování vzorků doporučuje přidat specifické inhibitory proteáz). Dále platí, že pro stanovení NT-proBNP se může analyzovat sérum nebo plazma. V případě BNP je vhodnější užít vzorek plné krve s EDTA nebo plazmu, která musí být uchována v plastových obalech. NT-proBNP může být uchováno jak ve skleněných, tak plastových obalech. V případě užití EDTA do vzorku plné krve se naměřená hodnota může o 8–10 % lišit v porovnání se sérem (21, 22, 23).

Vedení terapie srdečního selhání s využitím monitorace hladin natriuretických peptidů

Myšlenka využít znalost koncentrace natriuretických peptidů pro vedení terapie srdečního selhání vychází z faktu, že koncentrace natriuretických peptidů odrážejí akutní stav srdečního selhání a jejich znalost může vést k efektivním úpravám terapie srdečního selhání. V posledních 10 letech byla provedena řada studií, které řešily tuto problematiku (STARBRITE,

STARS-BNP, BATTLESCARED, TIME-CHF, PRIMA a studie Troughtonova) (24, 25). Tyto studie měly rozdílný design, jejich výsledky jsou proto často nejednotné. Avšak jejich metaanalýza ukazuje, že terapie využívající znalost aktuálních hodnot natriuretických peptidů pro titraci medikace mírně zlepšuje mortalitu a snižuje počet hospitalizací, a to především u pacientů se systolickým srdečním selháním, mladších 75 let a s relativně málo komorbiditami. Nicméně síla těchto důkazů zatím neumožňuje určit všeobecná doporučení pro praxi, a proto nebyla v doporučeních odborných společností zakotvena (10, 26, 27).

Nové markery pro diagnostiku srdečního selhání

Midregionální pro ANP (MR-proANP)

Dalším novým markerem pro diagnostiku srdečního selhání, který byl již uveden v doporučeních Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku akutního srdečního selhání, je MR-proANP.

Sířový natriuretický peptid (ANP) byl prvním peptidem, který se v experimentu začal sledovat u nemocných se srdečním selháním. Avšak většímu klinickému rozšíření jeho stanovení bránila velmi vysoká labilita molekuly, technická obtížnost stanovení a velmi krátký biologický poločas (pod 300 sekund). ANP je za normálních okolností produkován svalovinou srdečních síní, jeho produkce stoupá v důsledku srdečního selhání a podobně jako BNP má diuretické a natriuretické účinky. ANP je nejprve syntetizován preproANP (151 aminokyselin), během transportu se odštěpuje signální peptid (25 aminokyselin) a vzniká proANP (1–126), který je uložen v granulích síňových myocytů. Vlivem stimulů, mezi které patří především zvýšení napětí stěny síní, je ještě uvnitř myocytu proANP štěpen serinovou proteázou korinem na biologicky neaktivní N-terminální proANP (NT-proANP, 1–98) a biologicky aktivní ANP (99–126) a oba jsou následně uvolněny do cirkulace. NT-proANP je dále štěpen na biologicky aktivní fragmenty. Za normálních podmínek jsou malá množství ANP detekovatelná v myokardu, mozku, gastrointestinálním traktu, plicích a nadledvinách. Nejsilnějším stimulem pro jeho produkci je napětí stěny síní vzniklé jako důsledek tlakového či objemového přetížení svaloviny síní.

Technické obtíže při stanovení ANP byly vyřešeny vyvinutím souprav ke komerčnímu stanovení tzv. midregionálního pro ANP (MR-proANP) a umožněním jeho používání v klinické praxi.

V roce 2010 studie BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) ukázala, že koncentrace

MR-proANP významně koreluje s tíží srdečního selhání a hladinami BNP a NT-proBNP (29). U pacientů s akutním srdečním selháním bylo prokázáno, že cut-off hladina MR-proANP 120 pmol/l je non-inferiorní k hodnotám NT-proBNP < 300 pg/ml nebo BNP < 100 pg/ml. Tyto výsledky reflektovala doporučení Evropské kardiologické společnosti.

Midregionální proadrenomedulin (MR-proADM)

Adrenomedulin (ADM) je peptid se silnými vazodilatačními účinky. Je exprimován v řadě tkání. Již v 90. letech byl pozorován významný vzestup ADM u nemocných se srdečním selháním, který koreloval s jeho tíží i prognózou. Avšak pro jeho biologickou nestabilitu a velmi krátký biologický poločas (22 minut) jej lze velmi obtížně stanovit. Teprve v posledních letech byly vyvinuty metody pro stanovení midregionálního proteinu (MR-proADM), který vykazuje dobré diagnostické a prognostické údaje v porovnání s vyšetřením natriuretických peptidů (30, 31).

Podobně jako MR-proANP byly jeho vlastnosti testovány ve studii BACH (29). V tomto případě byla publikována data týkající se prognostického významu stanovení tohoto parametru. Na základě stanovení cut-off analýzy z ROC křivek, která ukázala lepší schopnost MR-proADM v porovnání s BNP (ne však oproti NT-proBNP) predikovat 90denní mortalitu (73 % při CI 70–77 % vs. 62 %, CI 58–66 %). Zcela jistě lze očekávat další data ohledně použití tohoto markeru.

Závěr

Stanovení koncentrace natriuretických peptidů se stalo součástí rutinní klinické praxe. Jeho hlavním klinickým přínosem stanovení je využití v diagnostice srdečního selhání a diferenciální diagnostice dušnosti. Zde má toto stanovení nezastupitelnou roli především u těch nemocných, u kterých ostatní metody (fyzikální vyšetření, rtg a echokardiografie) přinášejí nekonkluzivní závěry. V diferenciální diagnostice dušnosti má pro lékaře prvního kontaktu vysokou cenu jejich negativní prediktivní hodnota, která s vysokou spolehlivostí vylučuje diagnózu srdečního selhání. Tyto postupy byly všeobecně přijaty do národních i mezinárodních doporučení.

Zajímavou možností je terapie srdečního selhání vedená znalostí hladin natriuretických peptidů. Zde se ukazuje, že zatím nebylo využito potenciálu, který tato metodika nabízí.

Další významnou oblastí je riziková stratifikace nemocných s plicní embolizací, která byla opět zařazena do mezinárodních doporučení.

Stanovení natriuretických peptidů má také významný prognostický význam u řady onemocnění kardiovaskulárního systému.

Role stanovení kardiomarkerů v diagnostice srdečního selhání je opět ve středu pozornosti výzkumníků i lékařů běžné klinické praxe. Zatímco stanovení hladin natriuretických peptidů (BNP a NT-proBNP) se stalo rutinní součástí klinické práce, stanovení některých dalších slibných markerů jsou teprve na začátku. Lze očekávat, že v nejbližší době přibudou data o jejich potenciálním využití v klinické praxi i experimentu.

Práce byla podpořena projektem PRVOUK P 37/03 Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

Literatura

1. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161–167.
2. Hammerer-Lercher A, Halfinger B, Sarg B, et al. Analysis of circulating forms of proBNP and NT-proBNP in patients with severe heart failure. *Clin Chem* 2008; 54: 858–865.
3. Christ M, Thuerlimann A, Laule K, et al. Long-term prognostic value of B-type natriuretic peptide in cardiac and non-cardiac causes of acute dyspnoea. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 834–841.
4. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low NT-proBNP levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576–1578.
5. Waldo SW, Beede J, Isakson S, et al. Pro-B-type natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1874–1882.
6. Seferian KR, Tamm NN, Semenov AG, et al. The brain natriuretic peptide (BNP) precursor is the major immunoreactive form of BNP in patients with heart failure. *Clin Chem* 2007; 53: 866–873.
7. Semenov AG, Tamm NN, Seferian KR, et al. Processing of pro-B-type natriuretic peptide: furin and corin as candidate convertases. *Clin Chem* 2010; 56: 1166–1176.
8. Palmer CS, Yandle TG, Nicholls G, et al. Regional clearance of NT-proBNP from human plasma. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 832–839.
9. Kimmenade RRJ, Januzzi JL, Bakker JA, et al. Renal clearance of BNP and NT-proBNP—a mechanistic study in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 884–890.
10. McMurray J, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1787–1847.
11. Spinar J, Vitovec J, Hradec J, et al. Doporučený postup České kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání, 2011. *Cor et Vasa* 2012; 54: e113–e134.
12. Schneider HG, Lam L, Lokuge A, et al. B-type natriuretic peptide testing, clinical outcomes, and health services use in emergency department patients with dyspnea: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 365–371.
13. Rutten JH, Steyerberg EW, Boomsma F, et al. NT-proBNP testing in the emergency department: beneficial effects on hospitalization, costs and outcome. *Am Heart J* 2008; 156: 71–77.
14. Nørgaard BL, Terkelsen CJ, Riiskjaer M, Holmvang L, Grip L, Heickendorff L, Thygesen K. Risk prediction in acute coronary syndrome from serial in-hospital measurements of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Acute Card Care* 2008; 10: 159–166.
15. Mayr A, Mair J, Schocke M, et al. Predictive value of NT-proBNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol* 2009. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.537.

16. Lega JC, Lacasse Y, Lakhal L, Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thorax* 2009; 64: 869–875.
17. Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide – where are we now? *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1507–1514.
18. Siriwardena M, Kleffmann T, Ruygrok P, et al. B-type natriuretic peptide signal peptide circulates in human blood – evaluation as a potential biomarker of cardiac ischemia. *Circulation* 2010; 122: 255–264.
19. Apple FS, Wu AH, Jaffe AS, et al. National Academy of Clinical Biochemistry; IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine. National academy of biochemistry and IFCC committee for standardization of markers of cardiac damage laboratory medicine practice guidelines: analytical issues for biomarkers of heart failure. *Circulation* 2007; 116: e95–e98.
19. Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J, et al. Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC I. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays. *Clin Chem* 2005; 51: 486–493.
20. Di Serio F, Ruggieri V, Varraso L, De Sario R, Mastrorilli A, Panisini N. Analytical evaluation of the Dade Behring Dimension RxL automated N-terminal proBNP (NT-proBNP) method and comparison with the Roche Elecsys 2010. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1263–1273.
21. Pereire M, Azevedo A, Severo M, Barros H. Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide after storage at –20 degrees C or –80 degrees C. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1171–1174.
22. Prontera C, Zucchelli GC, Vittorini S, Storti S, Emdin M, Clerico A. Comparison between analytical performances of polyclonal and monoclonal electrochemiluminescence immunoassays for NT-proBNP. *Clin Chim Acta* 2009; 400: 70–73.
23. Pfisterer M, Buser P, Rickli H et al. TIME-CHF Investigators. *JAMA* 2009; 301: 383–392.
24. Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 507–514.
25. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 55: 53–60.
26. Berger R, Moertl D, Peter S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 645–653.
27. Thygesen K, Mair J, Mueller C, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012; 33(16): 2001–2006.
28. Goetze JP. B-type natriuretic peptide: from posttranslational processing to clinical management. *Clin Chem* 2012; 58(1): 83–91.
29. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(19): 2062–2076.
30. Klip IT, Voors AA, Anker SD, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction. *Heart*. 2011; 97(11): 892–898.
31. Potocki M1, Ziller R, Mueller C. Mid-regional pro-adrenomedullin in acute heart failure: a better biomarker or just another biomarker? *Curr Heart Fail Rep*. 2012; 9(3): 244–251.

Článek přijat redakcí: 29. 9. 2014
Článek přijat k publikaci: 23. 10. 2014

prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.

1. interní kardiologická klinika LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
pudilr@lfhk.cuni.cz
