

Univerzita Karlova v Praze
3. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

Vztah koncentrací C-reaktivního proteinu a mědi jako laboratorních markerů
zánětu ke klinickým a prognostickým ukazatelům u nemocných s chronickým
srdečním selháním ischemické etiologie

MUDr. Filip Málek

Praha 2008

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Fyziologie a patologická fyziologie člověka

Předseda oborové rady:
prof. MUDr. Stanislav Trojan, DrSc.
Fyziologický ústav 1. LF UK

Autor: MUDr. Filip Málek
Školitel: Doc.MUDr.Rudolf Špaček CSc.
Adresa: 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy,
Ruská 87, 100 00, Praha 10

Oponenti:

Autoreferát by rozeslán dne:

Obhajoba se koná dnev hodin před komisí pro obhajoby kandidátských disertačních prací.

S disertací je možno se seznámit na děkanátu 3. lékařské fakulty UK, Ruská 87, Praha 10.

Souhrn

U pacientů s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie a systolickou dysfunkcí levé komory srdeční byl hodnocen význam stanovení koncentrací proteinů akutní fáze a sérových koncentrací mědi. U těchto pacientů byla prokázána významná korelace mezi koncentrací C-reaktivního proteinu s parametry srdeční funkce. Naše práce našla významný inverzní vztah mezi koncentrací CRP a ejekční frakcí levé komory a významnou korelací koncentrace CRP ke stupni diastolické dysfunkce levé komory. Byla rovněž nalezena velmi významná korelace mezi koncentrací proteinů akutní fáze C-reaktivního proteinu, fibrinogenu a sérovou koncentrací mědi. V naší práci byl dále prokázán vztah sérových koncentrací mědi ke stupni srdeční insuficience a významná korelace sérové koncentrace mědi ke klidové tepové frekvenci. Prospektivní sledování pacientů s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie ukázalo prognostický význam stanovení sérových koncentrací mědi. Koncentrace mědi jako ukazatele zánětu se ukázaly být dalším významným a nezávislým predikátorem jednorocní mortality a morbidity.

Summary

The importance of the acute phase protein and serum copper levels determination was assessed in the patients with ischaemic chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. In the heart failure patients, the significant correlation of C-reactive protein concentration and the parameters of cardiac function was identified. The study revealed a significant inverse correlation of C-reactive protein concentration with the left ventricular ejection fraction and a positive correlation of CRP with the degree of the left ventricular diastolic dysfunction. A significant correlation of C-reactive protein with serum copper level was identified too. Further, relation of serum copper levels with the severity of cardiac insufficiency was also assessed. Among other variables, serum copper levels correlated significantly with the resting heart rate. A prospective evaluation of the patients with ischemic chronic heart failure revealed prognostic importance of serum copper levels. Serum copper level as a marker of inflammation was identified as another important and independent predictor of one year mortality and morbidity.

Obsah:

I. Úvod	5
II. Východiska práce	7
III. Cíle disertace	7
IV. Vlastní práce	8
V. Diskuse	16
VI. Závěry	17
VII. Seznam použité literatury	18
VIII. Seznam publikací doktoranda	25

I. Úvod

Poznatky o úloze imunitního systému v patofyziologii chronického srdečního selhání

Imunitní a neurohumorální aktivace hraje důležitou úlohu v patofyziologii srdeční insuficience. Srdeční selhání představuje model systémové zánětlivé odpovědi, která vzniká v důsledku aktivace imunitního systému při hypoxii (1,2). Hypoxie vede k aktivaci leukocytů a endoteliálních buněk (3,4,5) s masivním uvolněním mediátorů zánětu: prozánětlivých cytokinů (IL-6, IL-8, TNF-alfa) a solubilních adhesivních molekul (6,7,8,9,10). Jedním z následků uvolnění prozánětlivých cytokinů je stimulace syntézy proteinů akutní fáze, například C-reaktivního proteinu v játrech. Řada studií prokázala prognostický význam stanovení koncentrací proteinů akutní fáze u pacientů s akutními koronárními syndromy (11,12,13). Opakovaným měřením koncentrací CRP bylo zjištěno, že u nemocných v akutní fázi infarktu myokardu (IM) korelovaly maximální koncentrace CRP s rozsahem IM a byly vyšší u pacientů s komplikovaným průběhem infarktu, především se srdečním selháním (14,15,16). Maximální koncentrace CRP byly rovněž vyšší u nemocných po IM, u nichž došlo k rozvoji srdečního selhání až po propuštění z nemocnice (15). Některé práce našly inverzní korelaci mezi koncentrací proteinů akutní fáze a ejekční frakcí levé komory u pacientů v akutní fázi IM (17). Klinické práce ukázaly, že maximální koncentrace CRP jsou významným ukazatelem rizika srdečního selhání. Závěry těchto prací potvrzují i výsledky epidemiologických studií u starších jedinců. Vyšší koncentrace CRP byly spojeny až s téměř třikrát zvýšeným rizikem srdečního selhání u subjektů bez předchozího infarktu myokardu a u pacientů s vysokým rizikem koronární nemoci ve věku nad 65 let (18,19).

Proteiny akutní fáze u chronického srdečního selhání

Podstatně méně údajů máme o změnách koncentrací proteinů akutní fáze u pacientů s již rozvinutým chronickým srdečním selháním (CHSS). Někteří autoři prokázali, že koncentrace CRP jsou vyšší u nemocných s těžším srdečním selháním než u nemocných s mírnějším stupněm srdeční insuficience (20). Koncentrace CRP, ale i koncentrace IL-4 a IL-6, vykazovaly dynamiku v závislosti na stavu srdeční kompenzace nemocných s dilatační kardiomyopatií (21). U nemocných s pokročilým CHSS (NYHA III a IV) byly vyšší koncentrace BNP, ale také IL-6, nezávislým rizikovým faktorem mortality bez ohledu na změny ejekční frakce a vývoj ukazatelů kvality života (22). Koncentrace CRP měly vztah k tíži srdečního selhání, dysfunkci levé komory a prognóze pacientů se srdečním selháním. U těžkého srdečního selhání dochází také ke vzestupu koncentrací dalšího proteinu akutní fáze: ceruloplazminu, a to pravděpodobně následkem kongesce jater a dalšími cestami aktivace cytokinů.(23-27).

Poznatky o úloze mědi v patogenezi chronického srdečního selhání

Stejně jako změny koncentrací proteinů akutní fáze byly u nemocných v akutní fázi infarktu myokardu zjištěny změny sérových koncentrací mědi. Tyto změny byly prokázány v několika studiích (28-34). Koncentrace mědi v séru nemocných po infarktu byly vyšší nejen ve srovnání se zdravými kontrolami, ale i u pacientů, kteří měli infarkt myokardu komplikovaný srdečním selháním ve srovnání s jedinci s nekomplikovaným průběhem. Ve studii Singha a spolupracovníků autoři našli při opakovaném měření významně vyšší maximální sérové koncentrace mědi u pacientů se srdečním selháním, poruchami srdečního rytmu a kardiogenním šokem ($p < 0,001$ ve srovnání s pacienty s infarktem bez komplikací). Maximální koncentrace mědi významně korelovaly s rozsahem infarktu hodnoceném koncentrací kreatinkinázy a laktátdehydrogenázy ($p < 0,05$ pro obě korelace) (35). Podobné výsledky byly zjištěny v práci Rectora a spolupracovníků (36). Příčina vzestupu koncentrací mědi v séru pacientů s infarktem myokardu není dosud známa a není rovněž dosud jasné, proč u nemocných se srdečním selháním po infarktu jsou koncentrace mědi v séru vyšší než u jedinců bez srdečního selhání. Není jasné, zda změny koncentrací mědi v séru jsou průvodním jevem srdeční insuficience, nebo zda změny metabolismu mědi mít význam v patofyziologii srdečního selhání po infarktu. Podle některých autorů, se ionty mědi podílejí na patogenezi aterosklerózy a ischemické choroby srdeční (37,38). Existuje několik hypotéz, které by mohly vztah metabolismu mědi k patofyziologii srdečního selhání vysvětlit. Podle jedné hypotézy se měď jako součást enzymu dopamin-beta-monooxygenázy (dopamin-hydroxylázy), který je klíčovým enzymem v syntéze katecholaminů, podílí na přeměně dihydroxyfenylaminu (dopaminu) na noradrenalin. Sympatoadrenální aktivace se zvýšenou syntézou a přítomností cirkulujících katecholaminů v periferní krvi je významným projevem srdeční insuficience a zhoršuje prognózu nemocných se syndromem chronického srdečního selhání. Zvýšené koncentrace mědi v séru by mohly být známkou zvýšené aktivity enzymu a nepřímým ukazatelem zvýšené syntézy katecholaminů (35,38). Podle další hypotézy sledují změny koncentrací mědi u srdečního selhání zvýšení nebo snížení koncentrací ceruloplazminu. Ceruloplazmin je hlavním transportním proteinem, který zajišťuje dodávku mědi tkáním. Má několik funkcí: transportní, enzymatickou, funkci v ochraně buněk před volnými kyslíkovými radikály a je proteinem akutní fáze (39,40). Příčinou vyšších koncentrací ceruloplazminu a tím i mědi v séru nemocných se srdečním selháním by mohlo být snížení jeho degradace v játrech. Při srdečním selhání dochází ke kongesci a hypoperfuzi jater a snížené degradaci řady látek, které jsou v játrech metabolizovány (39-42). Zvýšená syntéza hodnocená zvýšením transkripce messenger ribonukleové kyseliny ceruloplazminu v hepatocytu byla zaznamenána při zánětu a při oxidativním stresu a právě oxidativní procesy a zánět jsou v současné době považovány za významné faktory patogeneze kardiovaskulárních onemocnění, například aterosklerózy a srdečního selhání (1,37,38).

II. Východiska práce

1. Koncentrace proteinů akutní fáze, C-reaktivního proteinu, fibrinogenu a ceruloplazminu jsou zvýšené u pacientů s akutním infarktem myokardu a u nemocných s infarktem myokardu komplikovaným srdečním selháním. Vyšší koncentrace CRP jsou u nemocných po infarktu myokardu spojeny s vyšším rizikem rozvoje srdečního selhání. U pacientů s již rozvinutým chronickým srdečním selháním ischemické etiologie koreluje koncentrace CRP se závažností srdeční insuficience.

2. Koncentrace mědi v séru nemocných s akutním infarktem myokardu jsou významně vyšší než u zdravých kontrol. Koncentrace mědi jsou vyšší u pacientů s infarktem myokardu komplikovaným srdečním selháním než u nemocných s nekomplikovaným průběhem infarktu. U pacientů s rozvinutým chronickým srdečním selháním koreluje sérové koncentrace mědi se závažností srdeční insuficience.

III. Cíle dizertace

- 1) Zjistit, zda koncentrace C-reaktivního proteinu, fibrinogenu a mědi koreluje u pacientů s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie s parametry systolické a diastolické funkce levé komory. Zjistit, zda u těchto pacientů koreluje koncentrace C- reaktivního proteinu s koncentrací mědi.
- 2) Zjistit, zda u pacientů s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie koreluje sérové koncentrace mědi s prognostickými ukazateli: ejekční frakcí levé komory, funkční třídou podle NYHA, tepovou frekvencí, kardiotorakálním indexem, end-diastolickým rozměrem levé komory, end-systolickým rozměrem levé komory, velikostí levé síně a rozměrem pravé komory.
- 3) Zjistit, zda u pacientů s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie má stanovení koncentrací mědi význam pro předpověď jednorocní mortality a morbidity.

IV. Vlastní práce

Studie č.1:

Východisko: Koncentrace C-reaktivního proteinu, fibrinogenu a mědi jsou zvýšené u pacientů s akutním infarktem myokardu a u nemocných s infarktem myokardu komplikovaným srdečním selháním. Vyšší koncentrace CRP jsou u nemocných po infarktu spojeny s vyšším rizikem rozvoje srdečního selhání.

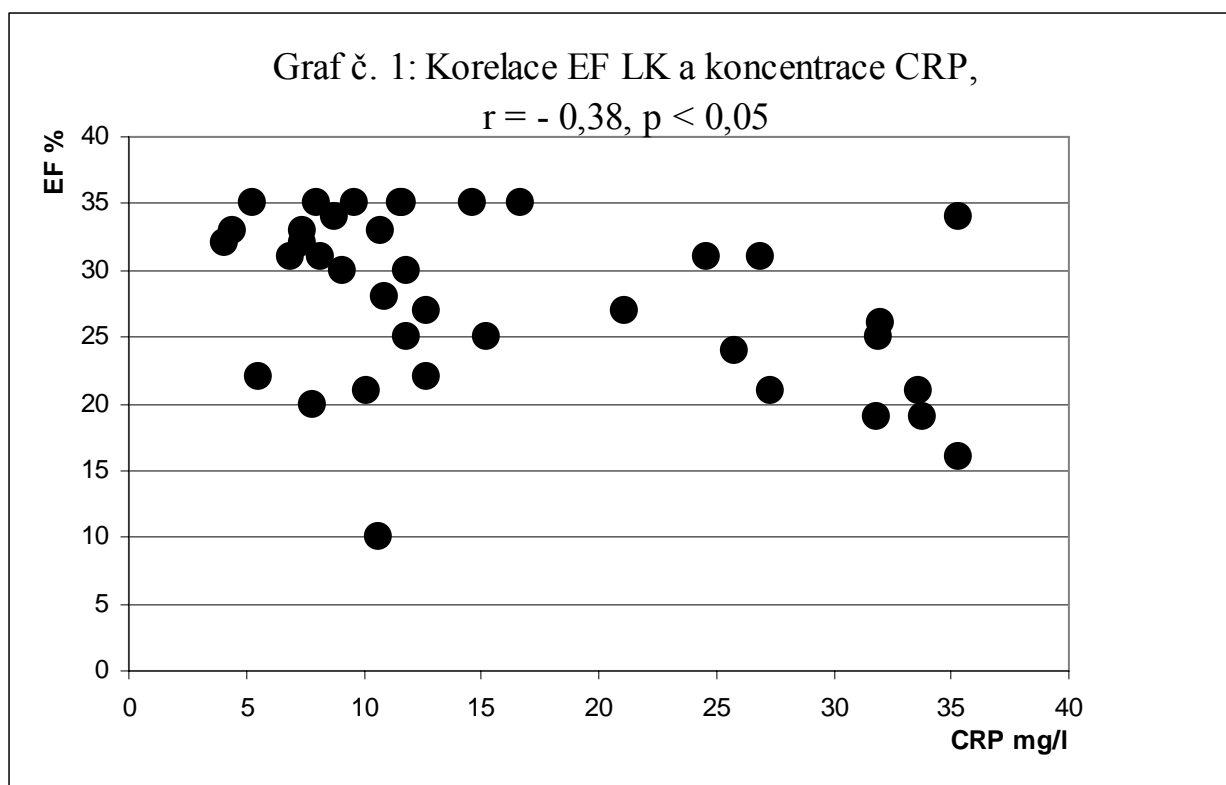
Cíle práce: Zjistit, zda u nemocných s chronickým srdečním selháním korelují koncentrace C-reaktivního proteinu, fibrinogenu a mědi s parametry systolické a diastolické funkce levé komory srdeční a zda koncentrace C- reaktivního proteinu koreluje s koncentrací mědi u těchto pacientů.

Soubor č. 1: Koncentrace C-reaktivního proteinu, fibrinogenu a mědi byly stanoveny u souboru 38 pacientů (26 mužů a 12 žen, průměrný věk 68 let, skupina A) s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie a systolickou dysfunkcí levé komory, s ejekční frakcí levé komory menší nebo rovnou 35% (průměrná EF 28 %), se sinusovým rytmem. Vyšetření bylo u nemocných po infarktu myokardu provedeno mimo akutní fázi infarktu (> 3 měsíce po IM). Všichni pacienti měli symptomy srdečního selhání a byli ve II. až IV. funkční třídě podle klasifikace NYHA (New York Heart Association functional classification). U žádného z pacientů nebyly přítomny klinické ani laboratorní známky infekčního, chronického zánětlivého nebo nádorového onemocnění. Žádný nemocný neměl významnou renální insuficienci (sérová koncentrace kreatininu < 200 $\mu\text{mol/l}$) ani klinické nebo laboratorní známky jaterního onemocnění (normální aktivita transamináz a normální koncentrace bilirubinu v séru).

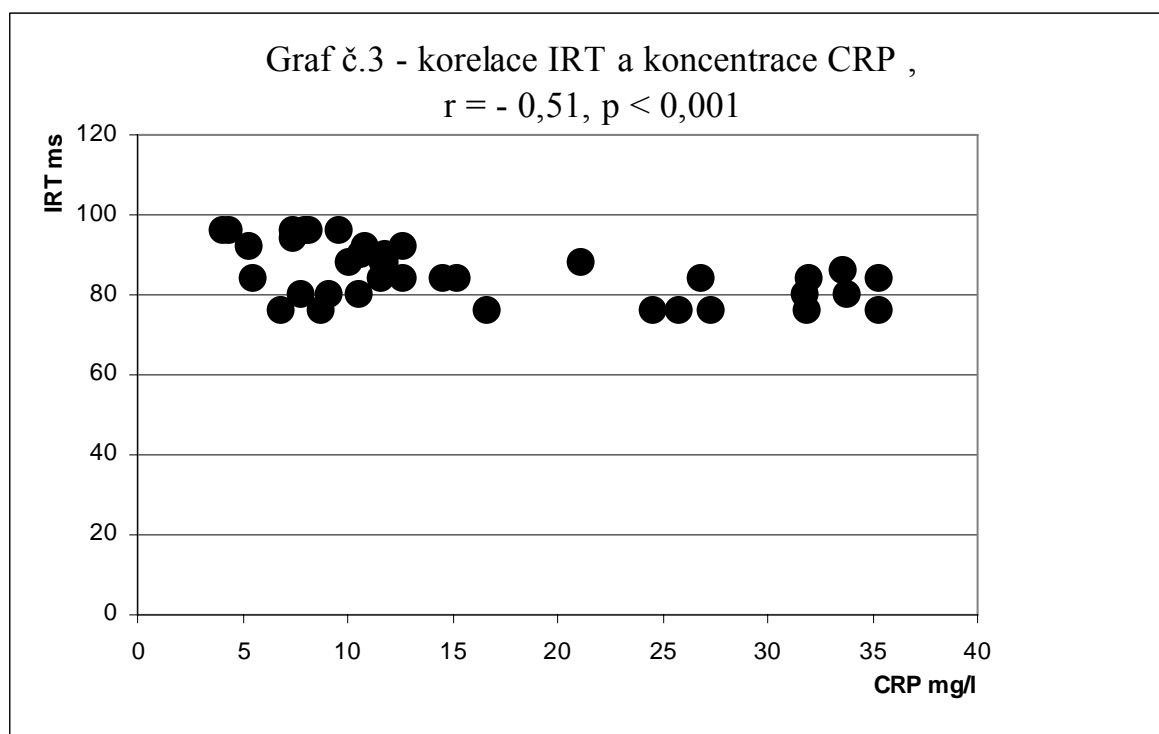
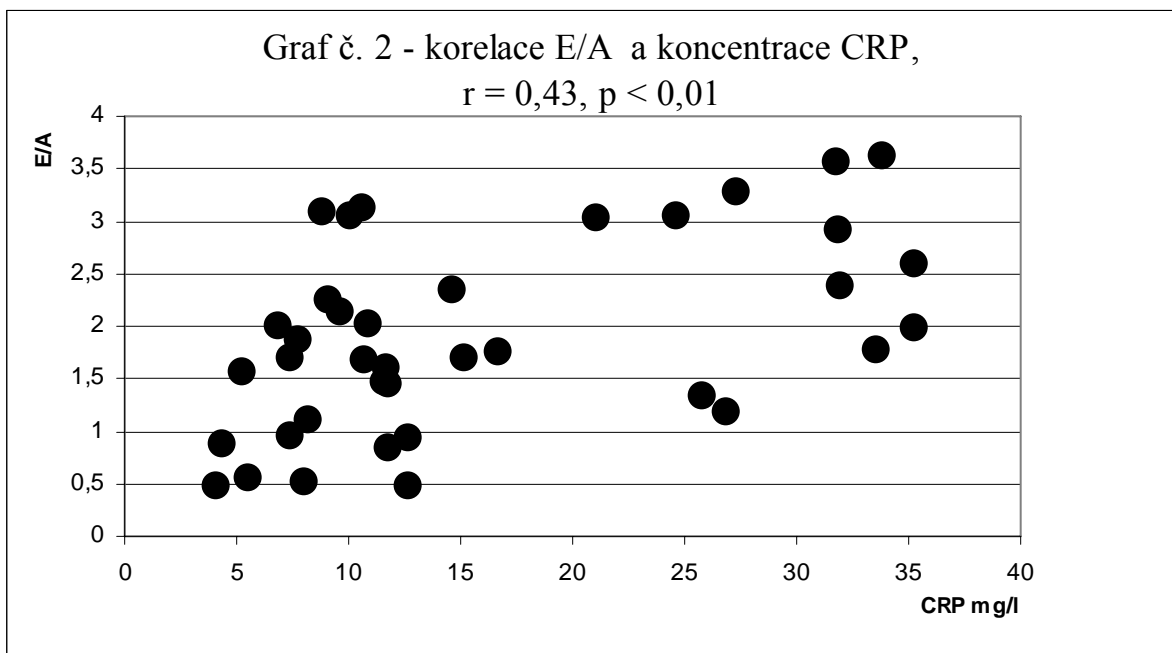
Metodika: Biochemická analýza byla provedena z krevních vzorků odebraných vždy ráno nalačno. Ke stanovení koncentrací C-reaktivního proteinu v séru byla použita imunoturbidimetrická metoda, koncentrace fibrinogenu byla stanovena v plazmě koagulační metodou dle Clauss. Sérové koncentrace mědi byly stanoveny standardní kolorimetrickou metodou s bathocuproinem. Referenční hodnoty koncentrace mědi u zdravých kontrol jsou 11,0-22,0 $\mu\text{mol/l}$ u mužů a 13,4-24,4 $\mu\text{mol/l}$ u žen (43,44). U všech pacientů bylo provedeno echokardiografické vyšetření přístrojem Ultramark ATL číslo 7 s elektronickým měničem s frekvencí 2,25 MHz. Ejekční frakce levé komory byla stanovena planimetricky metodou arealenght z dvoudutinové apikální projekce. K posouzení diastolických vlastností levé komory byla použita analýza transmitrálního toku pulzní dopplerovskou echokardiografií s umístěním vzorkovacího objemu do úrovně mitrálního prstence. Měřili jsme maximální rychlost časného diastolického mitrálního průtoku (vlna E) a maximální rychlost mitrálního průtoku během síňové kontrakce (vlna A) a vypočetli jejich poměr (E/A). Změřili jsme časově rychlostní integrály vlny E (TVIE), vlny A (TVIA) a vypočetli jejich poměr (TVIE/TVIA). Čas izovolumické relaxace - IRVT - jsme měřili z dopplerovských záznamů od uzávěru aortální chlopně do otevření mitrální chlopně. Metodika stanovení srdeční funkce pomocí echokardiografie je v naší laboratoři propracována a byla již v některých studiích použita (45-48). Vztah získaných biochemických a echokardiografických parametrů byl hodnocen statisticky pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. Vliv věku, pohlaví a dalších proměnných ukazatelů byl hodnocen pomocí multivariantní analýzy (test MANOVA). Statistické testy byly vypočteny na 5% hladině významnosti.

Výsledky: Průměrná koncentrace C-reaktivního proteinu přesahovala horní hranici normálních hodnot. Průměrné sérové koncentrace fibrinogenu a mědi byly v rozmezí normálních hodnot.

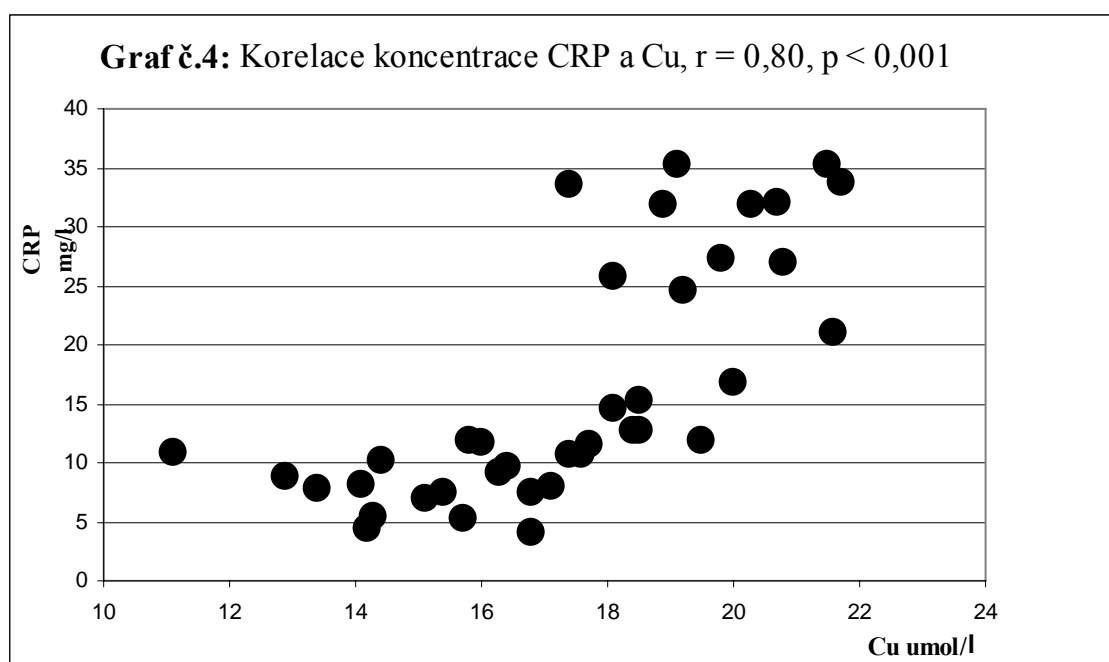
Korelaci mezi koncentrací C reaktivního proteinu a ejekční frakcí levé komory znázorňuje graf (Graf č. 1).



Statisticky významná korelace byla nalezena i mezi koncentrací CRP a parametry diastolické funkce E/A ($r = 0,43$, $p < 0,01$), TVIE/TVIA ($r = 0,45$, $p < 0,01$) a inverzní korelace mezi koncentrací CRP a IRT ($r = -0,51$, $p < 0,001$) (**Graf č. 2 a Graf č. 3**).



Při hodnocení korelací mezi koncentracemi mědi a parametry systolické a diastolické funkce levé komory dosáhly statistické významnosti pouze korelace mezi Cu a E/A ($r = 0,32$, $p < 0,05$ na hranici významnosti) a Cu a IRT ($r = - 0,38$, $p < 0,05$). Korelace mezi koncentrací fibrinogenu a parametry systolické a diastolické funkce levé komory nedosáhly statistické významnosti ani v jednom případě. Výsledky nebyly ovlivněny věkem, pohlavím, tepovou frekvencí ani hodnotou krevního tlaku podle multivariantní analýzy (test MANOVA). Byla nalezena významná korelace mezi koncentrací C-reaktivního proteinu a koncentrací mědi (korelační koeficient $r = 0,80$, hladina významnosti $p < 0,001$) (**Graf č. 4**).



Studie č. 2:

Východisko: Koncentrace mědi v séru nemocných s akutním infarktem myokardu jsou významně vyšší než u zdravých kontrol a vyšší u pacientů s infarktem myokardu komplikovaným srdečním selháním. U pacientů s rozvinutým chronickým srdečním selháním korelují sérové koncentrace mědi se závažností srdeční insuficience.

Cíl práce: Zjistit, zda u pacientů s chronickým srdečním selháním korelují sérové koncentrace mědi s prognostickými ukazateli: ejekční frakcí levé komory, funkční třídou podle NYHA, tepovou frekvencí, kardiotorakálním indexem, end-diastolickým rozměrem levé komory, end-systolickým rozměrem levé komory, rozměrem pravé komory a velikostí levé síně.

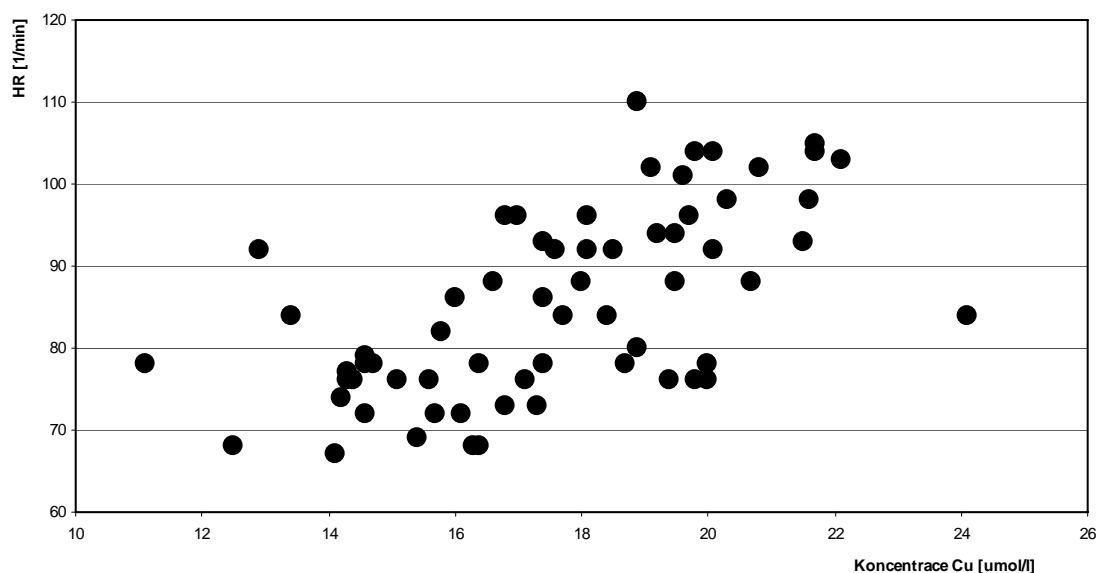
Soubor č. 2: Stanovení sérových koncentrací mědi bylo provedeno u souboru 64 nemocných s chronickým srdečním selháním funkční klasifikace New York Heart Association (NYHA) II-IV na podkladě ischemické choroby srdeční s těžkou dysfunkcí levé komory - ejekční frakcí levé komory (EF LK) $\leq 35\%$, kteří byli postupně vyšetřeni v echokardiografické laboratoři Kardiocentra FNKV od 1.1. do 31.12. 2000. Ze souboru 64 pacientů 30 nemocných do 12 měsíců od vyšetření zemřelo nebo bylo hospitalizováno pro srdeční selhání (skupina B), 34 pacienti nezemřeli a nebyla u nich během 12 měsíců nutná hospitalizace (skupina C). Žádný z pacientů neměl v době vyšetření klinické ani laboratorní známky infekčního, chronického zánětlivého nebo nádorového onemocnění. Žádný z nemocných neměl významnou renální insuficienci ani klinické nebo laboratorní známky jaterního poškození. U pacientů po infarktu myokardu bylo vyšetření provedeno mimo akutní fázi nemoci, tj. více než 3 měsíce od koronární příhody.

Metodika: Biochemická analýza byla provedena z krevních vzorků odebraných vždy ráno nalačno. Sérové koncentrace mědi byly stanoveny standardní kolorimetrickou metodou s bathocuproinem. U všech pacientů byl proveden klidový elektrokardiografický záznam a echokardiografické vyšetření přístrojem Ultramark ATL 7 s elektronickým měničem s frekvencí 2,25 MHz. Ejekční frakce levé komory (EF LK) byla vypočtena planimetrickou metodou arealenght z dvoudutinové apikální projekce na levou komoru. Byly změřeny rozměry levé komory - enddiastolický rozměr (EDD), endsystolický rozměr (ESD), diastolický rozměr pravé komory (PK) a levé síně (LS). Pomocí barevné dopplerovské echokardiografie byl hodnocen stupeň mitrální a trikuspidální insuficience semikvantitativně (stupnice I- IV). Kardiotorakální index (KTI) byl získán u 45 pacientů v souboru změřením a výpočtem ze standardního zadopředního RTG snímku hrudníku. Index byl vypočten jako poměr rozměru hrudníku k rozměru srdečního stínu. Za normální jsou považovány hodnoty KTI menší než 0,5. Ke statistické analýze byly použity tyto metody: ke stanovení rozdílů v koncentraci mědi, tepové frekvenci, ejekční frakci levé komory, rozměrů srdečních oddílů a kardiotorakálním indexu mezi oběma skupinami dvouvýběrový t-test. Ke stanovení rozdílů v četnosti parametrů NYHA a stupně mitrální a trikuspidální insuficience mezi skupinou B a C byl použit chí-kvadrát test. Ke stanovení korelací mezi koncentracemi mědi, tepovou frekvencí, ejekční frakcí levé komory, rozměry srdečních oddílů a kardiotorakálním indexem byl použit Spearmanův korelační koeficient r . Statistické testy byly provedeny na 5% hladině významnosti.

Výsledky: U souboru 64 nemocných s chronickým srdečním selháním funkční klasifikace New York Heart Association (NYHA) II-IV na podkladě ischemické choroby srdeční s těžkou dysfunkcí levé komory - ejekční frakcí levé komory (EF LK) $\leq 35\%$ byly nalezeny pomocí dvouvýběrového t-testu statisticky významné rozdíly mezi skupinou 30 nemocných, kteří do 12 měsíců od vyšetření zemřeli nebo byli hospitalizováni pro srdeční selhání a skupinou 34 pacientů, kteří nezemřeli a nebyla u nich během 12 měsíců nutná hospitalizace, významné rozdíly v těchto parametrech: koncentraci mědi, ejekční frakci levé komory, tepové frekvenci a kardiotorakálním indexu.

Byla zjištěna významná korelace mezi koncentrací mědi a tepovou frekvencí v klidu: $r = 0,605$, $p < 0,01$ u 60 pacientů celého souboru č. 2 se sinusovým rytmem. (**Graf č. 5**)

Graf č.5 - korelace Cu a TF (n = 60), $r = 0,605$ ($p < 0,001$)



Inverzní korelace mezi sérovou koncentrací mědi a ejekční frakcí levé komory ($r = -0,222$) a pozitivní korelace mezi koncentrací mědi a kardiotorakálním indexem ($r = 0,230$) nedosáhly pro celý soubor č. 2. (skupina B + C) statistické významnosti

Studie č. 3:

Cíl studie: Zjistit, zda u pacientů s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie má stanovení koncentrací mědi význam pro předpověď jednorocní mortality a morbidity.

Soubor č. 3: Prognostický význam stanovení sérových koncentrací mědi byl posuzován u souboru 60 pacientů s chronickým srdečním selháním ischemické choroby srdeční a ejekční frakcí levé komory EF LK $\leq 35\%$, funkční třídy NYHA II-IV. Soubor nemocných zahrnoval 30 pacientů, 18 mužů a 12 žen s průměrným věkem $72,1 \pm 9,6$ let s akutní dekompenzací chronického systolického srdečního selhání, kteří byli přijati k hospitalizaci na kardiologické oddělení Kardiocentra Fakultní nemocnice Královské Vinohrady od 11. ledna do 6. listopadu 2002 (skupina D). Druhou skupinu pacientů tvořilo 30 jedinců, 20 mužů a 10 žen, průměrného věku $70,2 \pm 12,1$ roku, kteří měli stabilní kompenzované chronické srdeční selhání a byli sledováni ve specializované ambulanci (skupina E). Obě skupiny pacientů měly délku trvání srdečního selhání více než 6 měsíců a alespoň jednu hospitalizaci pro srdeční selhání v posledním roce. Do sledování nebyli zařazeni pacienti s akutním infarktem myokardu, infekcí, chronickým zánětlivým onemocněním, nádorovým onemocněním, významnou renální insuficiencí nebo s poškozením jaterních funkcí. Pacienti zařazení na čekací listinu kandidátů srdeční transplantace a pacienti s výhledem chirurgické revaskularizace nebyli rovněž zařazeni.

Metodika: Obě skupiny byly prospektivně sledovány a primárním ukazatelem bylo úmrtí anebo hospitalizace pro srdeční selhání za 12 měsíců. Sérové koncentrace mědi byly stanoveny standardní kolorimetrickou metodou s bathocuproinem. U všech pacientů byl proveden klidový EKG záznam a echokardiografické vyšetření přístrojem Ultramark ATL 7 s elektronickým měničem s frekvencí 2,25 MHz. Ejekční frakce levé komory (EF LK) byla vypočtena planimetrickou metodou area-length z dvoudutinové apikální projekce na levou komoru. Kardiotorakální index (KTI) byl vypočten ze standardního zadopředního RTG snímku hrudníku jako poměr rozměru hrudníku k rozměru srdečního stínu. Tepová frekvence byla odečtena z klidového EKG na konci echokardiografické studie. Ke statistické analýze byly použity tyto metody: párový t-test, neparametrický test Mann-Whitney pro dva nezávislé soubory, Kaplan-Meierův test, test Mantel-Coxův a Coxův krokový model k identifikaci nejvýznamnějších nezávislých proměnných ovlivňujících přežívání. Statistické testy byly provedeny na 5% hladině významnosti.

Výsledky: Ve skupině D byl významně vyšší počet úmrtí a hospitalizací v jednom roce. Průměrná doba do úmrtí byla ve skupině D $279,4 (\pm 18,9)$ dne a $351,7 (\pm 13,6)$ dne ve skupině E a tento rozdíl byl velmi významný na hladině $p < 0,0001$. Coxův krokový model prokázal, že čas do úmrtí byl v celém souboru 60 pacientů ovlivněn významně kardiotorakálním indexem na hladině významnosti $p = 0,0002$. Doba do kombinovaného ukazatele úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání významně ovlivněna koncentrací mědi, a to na hladině významnosti $p = 0,0001$. Doba do úmrtí byla v první skupině významně ovlivněna věkem ($p < 0,05$) a ve druhé skupině end-diastolickým rozměrem levé komory ($p < 0,05$).

Tabulka:

Parametry ovlivňující dobu do kombinovaného výsledku: úmrtí anebo hospitalizace (Coxův krokový model)

Parametr	D+E n=60		D n = 30		E n = 30	
	1. krok p =	2. krok p =	1. krok p =	2. krok p =	1. krok p =	2. krok p =
Měď'	0,0001	0,0001	0,7281	0,5686	0,0001	0,0001
MR	0,0304	0,0607	0,6270	0,9544	0,1787	0,2693
TF	0,0003	0,6167	0,0611	0,0611	0,0005	0,5124
KTI	0,0019	0,1836	0,3006	0,4527	0,5163	0,5487

Legenda k tabulce

- **Skupina D – akutní dekompenzace chronického srdečního selhání**
- **Skupina E – chronické srdeční selhání**
- **p** hladina významnosti
- **EF** ejekční frakce levé komory
- **EDD** end-diastolický rozměr levé komory
- **TF** klidová tepová frekvence
- **KTI** kardiotorakální index
- **MR** stupeň mitrální regurgitace

V. Diskuse

Prezentované klinické práce jsou příspěvkem teorii o významu nespecifické zánětlivé odpovědi v patofyziologii srdečního selhání. Imunitní a zánětlivá aktivace je zřejmě projevem endoteliální dysfunkce, která je v současné době považována po neurohumorální aktivaci za druhý hlavní patofyziologický mechanismus rozvoje a progresu srdeční insuficience (49,50). Ve studii č.1 byly prokázány významné korelace mezi koncentracemi C-reaktivního proteinu, fibrinogenu a mědi. Současně bylo zjištěno, že s parametry systolické a diastolické funkce levé komory signifikantně korelují pouze koncentrace C-reaktivního proteinu. Tento jev by mohl být vysvětlen tím, že na rozdíl od fibrinogenu a ceruloplazminu, které mají v metabolismu hned několik funkcí má C-reaktivní protein hlavní úlohu ve spuštění nespecifické imunitní reakce aktivací komplementu. CRP zajišťuje interakci se systémy humorální a buňkami zprostředkované imunity (51). Významnější se v první studii u pacientů s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie ukázala být korelace mezi koncentrací C-reaktivního proteinu se stupněm diastolické dysfunkce než s ejekční frakcí levé komory. Analýza diastolického mitrálního toku pomocí pulzní dopplerovské echokardiografie je používána řadu let k posouzení časných změn diastolických vlastností levé komory u různých patologických stavů (47,48,52-54). Některé práce obnovily zájem o problematiku hodnocení diastolického mitrálního toku u pacientů s chronickým srdečním selháním a těžkou systolickou dysfunkcí levé komory. Je známo, že nemocní s CHSS na podkladě těžké systolické dysfunkce se i při stejné ejekční frakci levé komory liší stupněm tolerance zátěže a tíží symptomů. Studie u pacientů s CHSS prokázaly, že charakter diastolického transmitrálního toku hodnocený je významným a nezávislým ukazatelem snížené tolerance zátěže a pokročilé symptomatologie (funkční třídy podle NYHA) (45). Restriktivní typ plnění levé komory, který je vyjádřen poměrem rychlosti časného diastolického plnění (vlna E) a rychlosti síňové kontrakce (vlna A) $E/A \geq 2,0$ byl nezávislým prediktorem krátkodobé mortality u pacientů s těžkou systolickou dysfunkcí levé komory a to bez ohledu na ejekční frakci (46).

Ve studii č.2 bylo prokázáno, že bazální koncentrace mědi v séru nemocných se srdečním selháním a dysfunkcí levé komory jsou významně vyšší u pacientů s vyšší následnou jednorocní mortalitou a morbiditou. Průměrné koncentrace mědi v obou skupinách se v této práci pohybovaly v referenčním rozmezí. Tento výsledek je odlišný od závěrů studií u nemocných s akutním infarktem myokardu, kde v referenčním rozmezí byly sérové koncentrace mědi pouze u jedinců s nekomplikovaným průběhem srdečního infarktu. U nemocných s komplikacemi infarktu, jako se srdeční insuficiencí, kardiogenním šokem nebo poruchami srdečního rytmu přesahovaly koncentrace mědi u většiny pacientů horní hranici normy (35,36). Přestože tato práce prokázala statisticky významné rozdíly mezi oběma skupinami mezi dalšími prognostickými ukazateli (funkční klasifikace NYHA, $p < 0,001$, ejekční frakce levé komory, $p < 0,05$, kardiotorakální index, $p < 0,01$, bazální tepová frekvence, $p < 0,01$), statisticky významná korelace byla nalezena pouze mezi koncentrací mědi a tepovou frekvencí ($p < 0,01$, $r = 0,605$). Inverzní korelace mezi koncentrací mědi a ejekční frakcí levé komory ($r = -0,222$) a pozitivní korelace mezi koncentrací mědi a kardiotorakálním indexem ($r = 0,23$) nedosáhly statistické významnosti. Vyšší koncentrace mědi by tedy mohly být známkou následné nepříznivé prognózy nemocných s těžkou ischemickou dysfunkcí levé komory a pokročilým srdečním selháním. Výsledky této retrospektivní analýzy byly východiskem ke třetí prospektivní studii.

Dosud publikované studie prokázaly prognostický význam stanovení sérových koncentrací mědi u pacientů s akutním infarktem myokardu (35,36). Ve studii č.3 byl prokázán prognostický význam stanovení sérových koncentrací mědi rovněž u souboru vysoce rizikových pacientů s ischemickou chorobou srdeční a chronickým srdečním selháním. Sérové koncentrace mědi významně ovlivňovaly dobu do kombinovaného výsledku: úmrtí anebo hospitalizace pro srdeční selhání. Prognostický význam dalších uvedených parametrů, jako je věk, end-diastolický rozměr levé komory srdeční a kardiotorakální index byl u pacientů se srdečním selháním prokázán v několika pracích (55,56).

Přesný důvod změn koncentrací mědi pacientů s CHSS není znám. Ke vzestupu sérových koncentrací mědi nedochází pouze u pacientů s akutním infarktem myokardu a srdečním selháním, ale také u jedinců s infekcí a systémovým zánětlivým onemocněním (38). Abnormálně vystupňovaná zánětlivá odpověď může být odpovědná za progresi a klinické zhoršení srdečního selhání (1,26). Některé cytokiny (např. IL-6) a proteiny akutní fáze (CRP) byly identifikovány u nemocných se srdeční insuficiencí jako významné a nezávislé prediktory akutní dekompenzace a rehospitalizace pro srdeční selhání (57, 27). Závěry třetí části disertační práce nepřímo potvrzují výsledky epidemiologických studií. Vyšší sérové koncentrace mědi byly u neselektované populace významným a nezávislým predikátorem rizika infarktu myokardu a úmrtí z kardiovaskulárních příčin, tedy i úmrtí na srdeční selhání (58, 59).

VI. Závěry

1. Koncentrace C-reaktivního proteinu korelují u pacientů s chronickým srdečním selháním na podkladě chronické ischemické nemoci srdeční významně s ukazateli srdeční funkce. Byla nalezena statisticky významná inverzní korelace s ejekční frakcí levé komory a významná pozitivní korelace se stupněm diastolické dysfunkce levé komory. U pacientů s chronickým srdečním selháním byla zjištěna významná pozitivní korelace mezi koncentrací CRP a koncentrací mědi.
2. Sérové koncentrace mědi byly významně vyšší u pacientů s pokročilým srdečním selháním než u pacientů s mírnou srdeční insuficiencí. U pacientů s chronickým srdečním selháním na podkladě ischemické choroby srdeční a sinusovým rytmem korelují koncentrace mědi významně s klidovou tepovou frekvencí.
3. Sérové koncentrace mědi jsou dalším významným a nezávislým predikátorem jednorocní mortality a morbidit u pacientů s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie.

VII. Seznam použité literatury

1. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, et al.
Systemic inflammation in patients with heart failure.
Eur Heart J 1998,19:761-765.
2. Benjamin E, Leibowitz AB, Oropello J, et al.
Systemic hypoxic and inflammatory syndrome: An alternative designation for ‚sepsis syndrom‘.
Crit Care Med 1992,20:680-3.
3. Wiedermann CJ, Beimbold H, Herold M, Knapp E, Braunsteiner H.
Increased levels of serum neopterin and decreased production of neutrophil superoxid anions in chronic heart failure with elevated levels of tumor necrosis factor-alpha.
J Am Coll Cardiol 1993,22:1897-901.
4. Shreeniwas R, Koga S, Karakurum M, et al.
Hypoxia mediated induction of endothelial cell interleukin-1 and tumor necrosis factor - alpha.
An autocrine mechanism promoting expression of leukocyte adhesion molecules on the vessel surface.
J Clin Invest 1992,90:2333-9.
5. Scannell G, Waxman K, Kaml GJ, et al.
Hypoxia induces a human macrophage cell line to release tumor necrosis factor- alpha and its soluble receptors in vitro.
J Surg Res 1993,54:218-25.
6. Dutka DP, Elborn JS, Delamere F, Shale DJ, Morris GK.
Tumor necrosis factor alpha in severe congestive heart failure.
Br Heart J 1993,70:141-3.
7. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, et al.
Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with varying degrees of congestive heart failure.
Circulation 1995,92:1479-86.
8. Munger MA, Johnson B, Amber IJ, Callahan KS, Gilbert EM.
Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.
Am J Cardiol 1996,77:723-7.

9. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al.
Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing heart.
Circulation 1996,93:704-11.
10. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL.
Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD).
J Am Coll Cardiol 1996,27:1201-6.
11. Mach F, Lovis C, Gaspoz JM, et al.
C-reactive protein as a marker for acute coronary syndromes.
Eur Heart J 1997,18:1897-1902.
12. Luizzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al.
The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina.
N Engl J Med 1994,331:417-24.
13. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC,
for the European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group.
Hemostatic factors and risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris.
N Engl J Med 1995, 332:635-41.
14. de Beer FC, Hind DRK, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB.
Measurements of serum C - reactive protein concentration in myocardial ischaemia and myocardial infarction.
Br Heart J 1982,47:239-43.
15. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, et al.
C-Reactive protein as a Predictor of Infarct Expansion and Cardiac Rupture After a First Q-Wave Acute Myocardial Infarction.
Circulation 1997, 96(3):778-784.
16. Pietilä K, Harmonien A, Tepp AM.
Acute phase reaction, infarct size and in-hospital morbidity in myocardial infarction patients treated with streptokinase or recombinant tissue type plasminogen activator.
Ann Med 1991,23:529-535.

17. Pietilä K, Harmoinen A, Hermens W, Simoons ML, Van de Werf F, Verstraete M.
Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarct patients with a closed versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 1993,14:915-919.
18. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. for Framingham Heart Study
Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study
Circulation 2003 Mar 25;107(11):1486-91.
19. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al.
Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging and Body Composition [Health ABC]) Study
Am J Cardiol 2003 Sep 1;92(5):522-8. ,
20. Pye M, Rae AP, Cobbe SM.
Study of serum C-reactive protein concentration in cardiac failure.
Br Heart J 1990,63:228-30.
21. Sato Y, Takatsu Y, Kataoka T, Taniguchi R, Sasayama S, Matsumori A.
Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL – 4) and IL-6 in patients with acute left heart failure.
Clinical Cardiology 1999,22(12):811-3.
22. Maeda K, Tsuamoto T, Wada A, et al.
High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure.
J Am Coll Cardiol 2000,36(5):1587-93.
23. Sbarouni E, Bradshaw A, Andreotti F, et al.
Relationship between hemostatic abnormalities and neuroendocrine activity in heart failure.
Am Heart J 1994,127:607-612.
24. Werdan K.
The activated immune system in congestive heart failure. From dropsy to cytokine paradigm.
J Intern Med 1988,243:87-92.
25. Paulus WJ
How are cytokines activated in heart failure.
Eur J Heart Failure 1999,1:309-312.

26. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT.
A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure.
Eur J Heart Failure 2001,3:517-526
27. Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, et al.
C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure.
Eur J Heart Failure 2002,4:331-336.
28. Valle BL
The time course of serum copper concentration in patients with myocardial infarction.
Metabolism 1952,1:420
29. Wacker WRC, Uner DD, Valle BL.
Metaloenzymes and myocardial infarction.
NEJM 1956,255:449
30. Pojer J, Niger E
K metabolickým změnám po srdečním infarktu.
Vnitř. Lék. 1956,2:136
31. Pojer J, Niger E
Trace elements in the blood during myocardial infarction.
Cardiologia 1960, 37(3):149-161
32. Adelstein SJ, Valle BL.
Copper metabolism in man.
NEJM 1961,265:892
33. Tan IK, Chua KS, Toh AK.
Serum magnesium, copper and zinc concentrations in acute myocardial
infarction.
J Clin Lab Anal 1992,6:324-8.
34. Jain VK, Mohan G.
Serum zinc and copper in myocardial infarction with particular reference to
prognosis.
Biol Trace Elem Res 1991,31:317-22.
35. Singh MM, Singh R, Khare A, et al.
Serum copper in myocardial infarction - diagnostic and prognostic significance.
Angiology 1985,36(8):504-10

36. Rector WG Jr., DeWood MA., Williams RV., Sullivan JF.
Serum magnesium and copper levels in myocardial infarction.
Am J Med Sci 1981,281(1):25-9
37. Ferns G.A.A., Lamb D.J., Taylor A.
The possible role of copper ions in atherogenesis: the Blue Janus.
Atherosclerosis 1997,133:139-152.
38. Linder M.C., Hazegh - Azam M.
Copper biochemistry and molecular biology.
Am J Nutr 1996,63:797S-811S.
39. Fox PL, Mukhopadhyay C, Ehrenwald E.
Structure, oxidant activity, and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin.
Lif Sci 1995,56:1749-58
40. Singh TK.
Serum ceruloplasmin in acute myocardial infarction.
Acta Cardiol.1992,47:321-9.
41. Gault MH, Stein J, Aronoff A.
Serum ceruloplasmin in hepatobiliary and other diseases.
Gastroenterology 1963,50:8
42. Batin PD, Wickens M, McEntegart D, et al.
The importance of abnormalities of liver function test in mortality in chronic heart failure.
Eur Heart J 1995,16:1613-1618.
43. Sunderman FW.
Trace elements. In: Brown SS, Mitchel FL, Yong DS.
Chemical Diagnosis of Disease.
Elsevier/ North-Holland Biomedical Press, Amsterdam-New York-Oxford, 1979:1021.
44. McNeely MDD.
Nutrition, Vitamins, and Trace Elements. In: Gornall AG.
Applied Biochemistry of Clinical Disorders.
Harper & Row, Publishers Inc.Philadelphia 1980:374.

45. Xie GY, Berk MR, Smith MD, et al.
Prognostic Value of Doppler Transmitral Flow Patterns in Patients With Congestive Heart Failure. *JACC* 1994, 24(1): 132-9.
46. Xie GY, Berk MR, Smith MD, DeMaria AN.
Relation of Doppler transmitral flow patterns to functional status in congestive heart failure. *Am Heart J*, 1996, 131(4):766-771.
47. Špaček R, Niederle P.
Klinická interpretace charakteru mitrálního vtoku ve vztahu k diastolickým vlastnostem levé komory srdeční.
Vnitřní Léč 1992,38(1):6-13.
48. Špaček R, Málek F, Polášek R, Jirešová E, Vaňková S, Bucová M.
The effect of calcium-channel blocker on changes in the diastolic phase of the cardiac cycle induced by isometric exercise in patients with mild essential hypertension.
Cor Vasa 1995;37(5):289-293.
49. Špinar J, Hradec J, Meluzín J, Špác J, Špinarová L, Vítovec J, Lupínek P, Málek I.
Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006
Cor Vasa 2007,49(11):75-104.
50. Vila V, Martinez-Sales V, Almenar L, et al.
Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic heart failure patients.
Int J Cardiol 2007 Aug 27,doi:10.1016/j.ijcard.2007.07.010
51. Szalai AJ, Agrawal A, Travor J, et al.
C-Reactive Protein: Structural Biology and Host Defense Function.
Clin Chem Lab Med 1999,37(3):265-270.
52. Inouye I, Massie B, Loge D, et al.
Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension.
Am J Cardiol 1984,53:120-6.
53. Dianzumba SB, Di Pette DJ, Cornaman C, Weber E, Joyner CR.
Left ventricle filling characteristics in mild untreated hypertension.
Hypertension 1986,8:Suppl I:156-60.
54. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL.
Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study.
J Am Coll Cardiol 1988,12:426-40.

55. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al.
Ejection Fraction, Peak Exercise Oxygen Consumption, Cardiothoracic Ratio, Ventricular Arrhythmias, and Plasma Norepinephrine as Determinants of Prognosis in Heart Failure.
Circulation 1993,87(Suppl VI):VI-5-VI-16.
56. Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, et al.
Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study.
Heart 2000,83:505-510.
57. Orus J, Roig E, Perez-Villa F, et al.
Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure.
J Heart Lung Transplant 2000,19:419-25.
58. Salonen JT, Salonen R, Korpela H, et al.
Serum copper and the risk of acute myocardial infarction: a prospective population study in men in eastern Finland.
Am J Epidemiol 1991,134:268-76.
59. Kok FJ, Van Duijn CM, Hofman A, et al.
Serum copper and zinc and the risk of death from cancer and cardiovascular disease.
Am J Epidemiol 1988,128:352-9.

VIII. Seznam publikací doktoranda:

Publikace ve vztahu k disertaci s IF:

Málek F, Jirešová E, Dohnalová A, Kopřivová H, Špaček R
Serum copper as a marker of inflammation in prediction of short term outcome
in high risk patients with chronic heart failure
Int J Cardiol 2006,113:e51-e53 **IF 2.234**

Málek F, Hendrichová M, Krátká K, Sedláková M, Vránová J, Horák J
Correlation of the functional liver mass as assessed with ¹³C-methacetin breath test with left
ventricular ejection fraction and left atrial diameter in patients with chronic heart failure
Int J Cardiol 2007,doi 10.1016/j.ijcard.2007.04.100 **IF 2.234**

Chandavimol M, Málek F, Ignaszewski A
Natural history of moderate to severe mitral regurgitation in patients with
cardiomyopathy followed at tertiary care heart failure clinic
Int J Cardiol 2006,115:e68-e70 **IF 2.234**

Špaček R, Widimský P, Straka Z, Jirešová E, Dvořák J, Polášek R, Karel I, Jirmář R, Lisa L,
Buděšínský T, Málek F, Stanka P
Value of First Day Angiography/Angioplasty In Evolving Non-ST Segment Elevation
Myocardial Infarction. An Open Multicenter Randomized Trial. VINO Study.
Eur Heart J 2002;23:230-238 **IF 7.286**

Publikace ve vztahu k disertaci bez IF:

Málek F, Horák J, Hendrichová M, Krátká K, Sedláková M, Vránová J
Hodnocení metabolické jaterní funkce u pacientů s chronickým srdečním selháním
Cor Vasa 2006,48(10):357-359

Málek F, Dvořák J, Jirešová E, Špaček R.
Difference of Baseline Serum Copper Levels between Groups of Patients with Different One
Year Mortality and Morbidity and Chronic Heart Failure
Centr Eur J Pbl Hlth 2003,4(11):198-201

Málek F, Špaček R, Polášek R, Karel I.
Vztah koncentrací proteinů akutní fáze a koncentrací mědi k parametrům systolické
a diastolické funkce levé komory u pacientů s chronickým srdečním selháním.
Čas.Lék. čes.,141,2002,14:456-459.

Málek F, Špaček R, Polášek R, Karel I, Stanka P, Zenáhlíková M, Jirešová E.
Sérové koncentrace mědi u pacientů s chronickým srdečním selháním a systolickou dysfunkcí levé komory srdeční, jejich vztah k závažnosti srdeční insuficience.
Vnitřní lékařství 2001,11(47):753-756.

Málek F., Karel I., Polášek R., Špaček R., Lisa L., Dvořák J., Stanka P.
Sérové koncentrace mědi u pacientů s akutními a chronickými formami ischemické choroby srdeční, vztah ke koncentracím lipoproteinů a rozsahu koronární aterosklerózy.
Vnitřní lékařství 2000,46(10):693-696.

F. Málek, R. Špaček
Současné poznatky o úloze mědi v patogenezi srdečního selhání.
Cor Vasa 2005,47(5):211-214

Málek F, Špaček R.
Kombinovaný dopplerovský index myokardiální funkce a hodnocení efektu optimální terapie nemocných se srdeční dysfunkcí a srdečním selháním.
Kardiologická revue 2003,1:13-15.

Málek F, Ignaszewski A.
Nové léky pro terapii pokročilého srdečního selhání
Cor Vasa 2004,46(5):221-225

Málek F.
Současné poznatky o úloze mědi v patogenezi aterosklerózy a ischemické choroby srdeční.
Cor Vasa 2000,42(6):290-293.

Publikace bez vztahu k disertaci:

Málek F, Dvořák J, Strieborná H, Kočvarová V, Špaček R
Reaching target lipid levels and the natural history of diabetes mellitus in patients surviving acute coronary syndrome: A retrospective cohort study from a tertiary care outpatient clinic
Exp Clin Cardiol 2008,13 (accepted)

J.A. Klinke, F. Málek, M. Gao, J. Frohlich
Reaching Target Lipid Levels in Patients at High Risk of Cardiovascular Event: the Experience of a Canadian Tertiary Care Lipid Clinic
Centr Eur J Public Health 2007,15(3):106-109

Málek F, Kaan A, Straatman L, Cheung A, Ignaszewski A.
Timing of the First Endomyocardial Biopsy in Heart Transplantation after Induction Immunosuppressive Therapy – Experience from Canadian Heart Transplant Centre.
Čas.Lék.čes.2005,144:507-509

Málek F., Málková J., Pokorný R.
Birth weight of neonates as an indicator of morbidity and mortality in adult age and factors which influence it.
Centr Eur J Public Health 1999,7(1):3-7.

Málek F, Špaček R.
Blokáda receptoru aldosteronu v terapii chronického srdečního selhání.
Cor Vasa 2002,44(1):32-36.

Polášek R, Špaček R, Yamamotová A, Málek F, Karel I, Dunaj M, Stanka P.
VČAS? Časový interval od prvních symptomů do přijetí do nemocnice u nemocných s akutními koronárními syndromy.
IN TIME? Time Interval between First Symptoms to Hospital Admission of Patients with Acute Coronary Syndromes.
Vnitřní lékařství 2002,10,(48):929-935.

Niederle P., Stárek A., Mandysová E., Janský P., Hlaváček K., Kölbl F., Špaček R., Polášek R., Málek F.
Urychlená rehabilitace u akutního infarktu myokardu s kontrolovanou sekundární prevencí.
Cor Vasa 1999,41(2):90-100

Špaček R., Málek F., Polášek R., Jirešová E., Vaňková S., Bucová M.
Vliv kalciového blokátoru na změny diastolické fáze srdečního cyklu vyvolané izometrickou zátěží u nemocných s mírnou esenciální hypertenzí.
Cor et Vasa 1995,37(5):289-293