

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

DISERTAČNÍ PRÁCE

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

Praha 2008

MUDr. Filip Málek

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. lékařská fakulta

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

Disertační práce

MUDr. Filip Málek

Praha 2008

Školitel:

Doc.MUDr.Rudolf Špaček CSc.

Adresa: 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy,

Ruská 87, 100 00, Praha 10, spacek@nnfp.cz

Doktorand:

MUDr. Filip Málek, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy,

Ruská 87, 100 00, Praha 10, filip.malek@centrum.cz

Prohlášení

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného doktorského studia na 3. lékařské fakultě UK v Praze v oboru fyziologie a patologická fyziologie člověka. Studie zahrnuté v této práci byly provedeny na kardiologickém oddělení I. Interní kliniky a III. interní-kardiologické kliniky Kardiocentra FNKV.

Svému školiteli Doc. MUDr. Rudolfu Špačkovi, CSc. děkuji za inspiraci a podporu během klinické přípravy a postgraduálního studia. Dále děkuji rodičům za celoživotní podporu a příklad.

V Praze dne 14. května 2008

Obsah:

I. Úvod	5
II. Východiska práce	13
III. Cíle disertace	14
IV. Vlastní práce	15
V. Diskuse	36
VI. Závěry	43
VII. Souhrn	44
VIII. Seznam použité literatury	46
IX. Publikace doktoranda	69

I. Úvod

Patofyziologická a klinická definice chronického srdečního selhání

Chronické srdeční selhání (CHSS) je patofyziologicky definováno jako stav, kdy porucha systolické nebo diastolické funkce levé nebo pravé komory srdeční vede přes dostatečné plnění komor k poklesu minutového srdečního výdeje a srdce není schopno pokrýt metabolické potřeby tkání. Ke klinickým projevům srdečního selhání bez poklesu srdečního výdeje zpravidla dochází při nepřiměřeném vzestupu plnicího tlaku komor. Klinická definice označuje CHSS jako komplexní syndrom, který se vyskytuje u nemocných se strukturální nebo funkční poruchou srdeční a manifestuje se symptomy a objektivními známkami srdeční insuficience. Nejčastějším podkladem srdečního selhání v populaci je porucha kontraktilní, tedy systolické funkce levé komory (1-3). CHSS je progresivní onemocnění se špatnou prognózou. Polovina nemocných se systolickým srdečním selháním umírá do 4 let od stanovení diagnózy a polovina nemocných s těžkým CHSS zemře do 1 roku. Za rozvoj symptomů a progresi srdečního selhání je odpovědná trvale zvýšená neurohumorální aktivace řady systémů. Mezi hlavní patří sympatoadrenální, systém a systém renin-angiotensin-aldosteron. Pozornost je věnována dále systému endotelinovému a dalším včetně imunitního (4-17).

Poznatky o úloze imunitního systému v patofyziologii chronického srdečního selhání

V posledních letech došlo k významnému rozvoji poznatků o úloze imunitního systému a oxidativního stresu v patofyziologii srdeční insuficience (18-23). Aktivace imunitního systému u srdečního selhání je komplexní děj. Jeho součástí je tvorba prozánětlivých cytokinů a jejich solubilních receptorů, uvolnění chemokinů a adhezivních molekul. Změny koncentrací cytokinů a adhezivních molekul a jejich vztah k tíži onemocnění prokázala řada studií u nemocných v různém stadiu chronického srdečního selhání.

Mechanismus aktivace cytokinů u srdečního selhání nebyl dosud uspokojivě objasněn (24). Jednou z prvních hypotéz aktivace cytokinového systému u srdečního selhání byla indukce syntézy cytokinů endotoxinem (25). Podle dalších představuje srdeční selhání model systémové zánětlivé odpovědi, která vzniká v důsledku reakce imunitního systému na hypoxii (26,27). Hypoxie vede k aktivaci leukocytů a endoteliálních buněk s následným uvolněním interleukinů IL-6, IL-8, tumor necrosis factoru TNF-alfa a solubilních adhezivních molekul (28-35). Ke změnám koncentrací proteinů akutní fáze u těžkého srdečního selhání může přispívat také kongesce jater a další cesty aktivace cytokinů (36-39).

Proteiny akutní fáze u infarktu myokardu a srdečního selhání

Jedním z následků uvolnění prozánětlivých cytokinů je stimulace syntézy proteinů akutní fáze, například C- reaktivního proteinu (CRP), fibrinogenu, ceruloplazminu a dalších v játrech. Je známo, že k vzestupu plasmatických koncentrací proteinů akutní fáze dochází u pacientů s akutním infarktem myokardu (IM) (40-43). U těchto nemocných byly koncentrace CRP nejvyšší právě, pokud byl IM komplikován srdečním selháním (44-47) případně pokud došlo k rozvoji srdečního selhání po propuštění z nemocnice. Vzestup koncentrací u pacientů s IM byl demonstrován i pro jiný protein akutní fáze, ceruloplazmin (48). Tyto klinické práce ukázaly, že koncentrace proteinů akutní fáze jsou u pacientů s IM významným ukazatelem rizika srdečního selhání a mají také prognostický význam. Koncentrace CRP byly rovněž spojeny až s třikrát zvýšeným rizikem srdečního selhání také u subjektů bez předchozího IM a u pacientů s vysokým rizikem ischemické choroby srdeční (49,50).

O významu stanovení proteinů akutní fáze u pacientů s již rozvinutým CHSS máme údajů podstatně méně. Někteří autoři prokázali, že koncentrace CRP byly vyšší u nemocných s těžším srdečním selháním než u nemocných s mírnějším stupněm srdeční insuficience, a to bez ohledu na etiologii srdeční dysfunkce. Koncentrace CRP a prozánětlivých cytokinů interleukinů IL-4 a IL-6 vykazovaly i změny v závislosti na stavu srdeční kompenzace, měly vztah k tíži srdečního selhání a korelovaly se stupněm dysfunkce levé komory a prognózou pacientů s CHSS. (36-39).

Poznatky o úloze mědi v patogeneze aterosklerózy a ischemické choroby srdeční

Stejně jako změny v koncentracích proteinů akutní fáze byly u nemocných v akutní fázi IM zjištěny také změny v sérových koncentracích mědi (54-63). Příčina vzestupu koncentrací mědi v séru pacientů s IM není dosud známa. Podle některých autorů, se ionty mědi podílejí přímo na patogenezi aterosklerózy a ICHS (64,65).

Měď je esenciální složkou výživy a hraje nezastupitelnou úlohu v normálním buněčném metabolismu. Denní potřeba mědi je 2-6 mg za den. Zdrojem mědi v potravě jsou ořechy, luštěniny, pšeničné klíčky a játra. Nejvíce mědi se v organismu vyskytuje v játrech, srdci a mozku, kde měď tvoří součást intracelulárních a extracelulárních metalických enzymů. Je rovněž obsažena v enzymech, které katalyzují oxidačně redukční procesy: superoxid dismutáze a ceruloplazminu. Superoxid dismutáza je intracelulární enzym, který plní významnou úlohu v ochraně buňky před reaktivními formami kyslíku (66). Ceruloplazmin je alfa2 globulin, který plní funkci jak transportní, tak enzymatickou: katalyzuje oxidace iontů železa Fe^{2+} na Fe^{3+} , čímž umožňuje inkorporaci železa do transferrinu. Je rovněž reaktantem akutní fáze (67,68). Měď je zapojena kromě oxidačně redukčních procesů také do syntézy hemoglobinu, metabolismu pojivové tkáně a vývoje kostí (69). Významné změny v absorpci, transportu, metabolismu a vylučování mědi se objevují v řadě patologických procesů. Přestože jsou sérové koncentrace mědi u zdravých jedinců konstantní, jejich zvýšení bylo popsáno u infarktu

myokardu, leukémie, solidních tumorů, infekce, jaterní cirhózy, hemochromatózy, tyreotoxikózy a u systémových onemocnění pojiva (64,65). Naopak nižší sérové koncentrace mědi se vyskytují u nefrotického syndromu, malabsorpce a u Wilsonovy choroby. Modelem deficitu mědi v potravě může být totální parenterální výživa, která je spojena se snížením obsahu mědi v organismu a s rozvojem anémie a neutropénie.

V klinické praxi jsou známy dvě hlavní dědičné poruchy metabolismu mědi - Menkeho syndrom a Wilsonova choroba. Menkeho syndrom je letální gonozomálně recesivní porucha absorpce mědi se sníženým obsahem mědi v organismu, retardací růstu, neurologickými poruchami, abnormalitami cévní stěny a úmrtím v předškolním věku nejčastěji na intrakraniální krvácení při ruptuře tepenného aneuryzmatu (70). Wilsonova nemoc je vzácná dědičná autozomálně recesivní porucha inkorporace mědi do ceruloplazminu s patologickým ukládáním mědi do parenchymových orgánů. O vztahu mezi touto chorobou a koronární aterosklerózou nebo jinými kardiovaskulárními onemocněními jsou v literatuře sdělení pouze kazuistická (71).

Poznatky o úloze mědi v patogenezi aterosklerózy a ICHS vycházejí z výsledků experimentálních, epidemiologických a klinických studií. Experimentální studie prokázaly, že indukce aterosklerózy byla spojena se vzestupem koncentrace mědi v séru (72). Podle jiných prací byl snížený přísun mědi v potravě spojen s rozvojem dysfunkce endotelu a se sníženou tolerancí k ischemicko-reperfuznímu poškození (73-75). Dále byl nalezen vztah deficitu mědi k rozvoji hypertenze u krys a některými autory byla prokázána inverzní korelace mezi sérovou

koncentrací mědi a koncentrací celkového cholesterolu (76). Dalším krokem ve studiu účasti iontů mědi v patogenezi aterosklerózy byl průkaz vlivu mědi na oxidaci LDL částic v cévní stěně. V pokusech in vitro byly buňky cévní stěny za přítomnosti iontů mědi schopny oxidovat nativní částice LDL, při pokusech in vivo volné, katalyticky aktivní ionty mědi, izolované z lidských aterosklerotických plátů, byly dále schopny oxidovat lidské LDL částice (77). Katalyticky aktivní ionty mědi byly rovněž uvolněny z cévní stěny při mechanické dysrupci plátů (78). Dalším důkazem o účasti metabolismu mědi v patogenezi aterosklerózy a ischemické choroby srdeční jsou výsledky epidemiologických studií. Prospektivní epidemiologické studie finských autorů ukázaly, že vyšší obsah mědi v organismu, je nezávislým rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční. Při desetiletém sledování více než 1600 finských mužů byly zvýšené sérové koncentrace mědi spojeny s významně vyšším rizikem infarktu myokardu (79). Vztah vyšších koncentrací mědi ke zvýšené koronární mortalitě byl prokázán ve studii dánských autorů (80). Další finská studie, která sledovala více než 2600 mužů potvrdila předchozí závěry, že sérové koncentrace mědi jsou významným prediktorem kardiovaskulárního rizika, a to bez ohledu na přítomnost dalších rizikových faktorů aterosklerózy (81). Ve výčtu epidemiologických studií nelze opomenout ani studii finských autorů, kteří zjistili, že zvýšené koncentrace ceruloplazminu - hlavního transportního systému mědi - jsou spojeny se zvýšeným rizikem infarktu myokardu. (82).

Úloha mědi v patofyziologii chronického srdečního selhání – teoretické předpoklady

Ve studiích u pacientů s akutním infarktem myokardu byly koncentrace v mědi v séru vyšší u jedinců se srdečním selháním než u jedinců s nekomplikovaným průběhem IM (60-62). Dosud však není jasné, zda změny koncentrací mědi v séru jsou průvodním jevem srdeční insuficience nebo zda mají význam v patofyziologii srdečního selhání. Existuje několik hypotéz, které by mohly vztah metabolismu mědi k patofyziologii srdečního selhání vysvětlit. Podle jedné se měď jako součást enzymu dopamin-beta-monooxygenázy (dopamin-hydroxylázy), který je klíčovým enzymem v syntéze katecholaminů, podílí na přeměně dopaminu (dihydroxyfenylaminu) na noradrenalin. Zvýšené koncentrace mědi v séru by mohly být známkou zvýšené aktivity enzymu a nepřímým ukazatelem zvýšené syntézy katecholaminů (61,65). Následná 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. Podle další hypotézy sledují změny koncentrací mědi u srdečního selhání změny 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 (48,68). Příčinou vyšších koncentrací ceruloplazminu, a tím i mědi v séru nemocných se srdečním selháním by mohlo být snížení jeho degradace v játrech. Je známo, že při srdečním selhání dochází ke kongesci a hypoperfuzi jater a tím ke snížené degradaci řady látek, které jsou v játrech

metabolizovány (48,68,83,84). Naopak zvýšená syntéza ceruloplasminu, hodnocená zvýšením transkripce messenger ribonukleové kyseliny v hepatocytu byla zaznamenána při zánětu a při oxidativním stresu a právě oxidativní procesy a zánět jsou v současné době považovány za významné faktory patofyziologie chronického srdečního selhání (26,64,65).

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 disertační práce

- 1) Zjistit, zda koncentrace C-reaktivního proteinu, mědi a fibrinogenu korelují 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 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, velikostí levé síně a enddiastolickým 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 těchto nemocných spojeny s vyšším rizikem rozvoje srdečního selhání.

Cíle práce: Zjistit, zda u nemocných s chronickým srdečním selháním korelují koncentrace C-reaktivního proteinu, mědi a fibrinogenu 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 (skupina A - 26 mužů a 12 žen, průměrný věk 68 let) 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. Nemocní neměli 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 Claussa. Sérové koncentrace mědi byly stanoveny standardní kolorimetrickou metodou s bathocuproinem. Referenční hodnoty koncentrace mědi u zdravých kontrol jsou $11,0\text{--}22,0 \mu\text{mol/l}$ u mužů a $13,4\text{--}24,4 \mu\text{mol/l}$ u žen (85,86). 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 (87,88). 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 - IRT - 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 (89,90). 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 koncentrace fibrinogenu a mědi byly v rozmezí normálních hodnot.

(Tabulka č.1).

Tabulka č. 1- výsledky: koncentrace proteinů akutní fáze a mědi

Parametr	průměrná hodnota	stand. deviace	rozmezí	norma
CRP	16,13	10,20	4,10-35,0	< 12 mg/l
fibrinogen	3,83	0,76	2,89-5,80	2,0 – 4,0 g/l
Měď	17,38	2,59	11,1-21,7	11,0-24,0 μ mol/l

Výsledky echokardiografie znázorňuje tabulka (**Tabulka č. 2**).

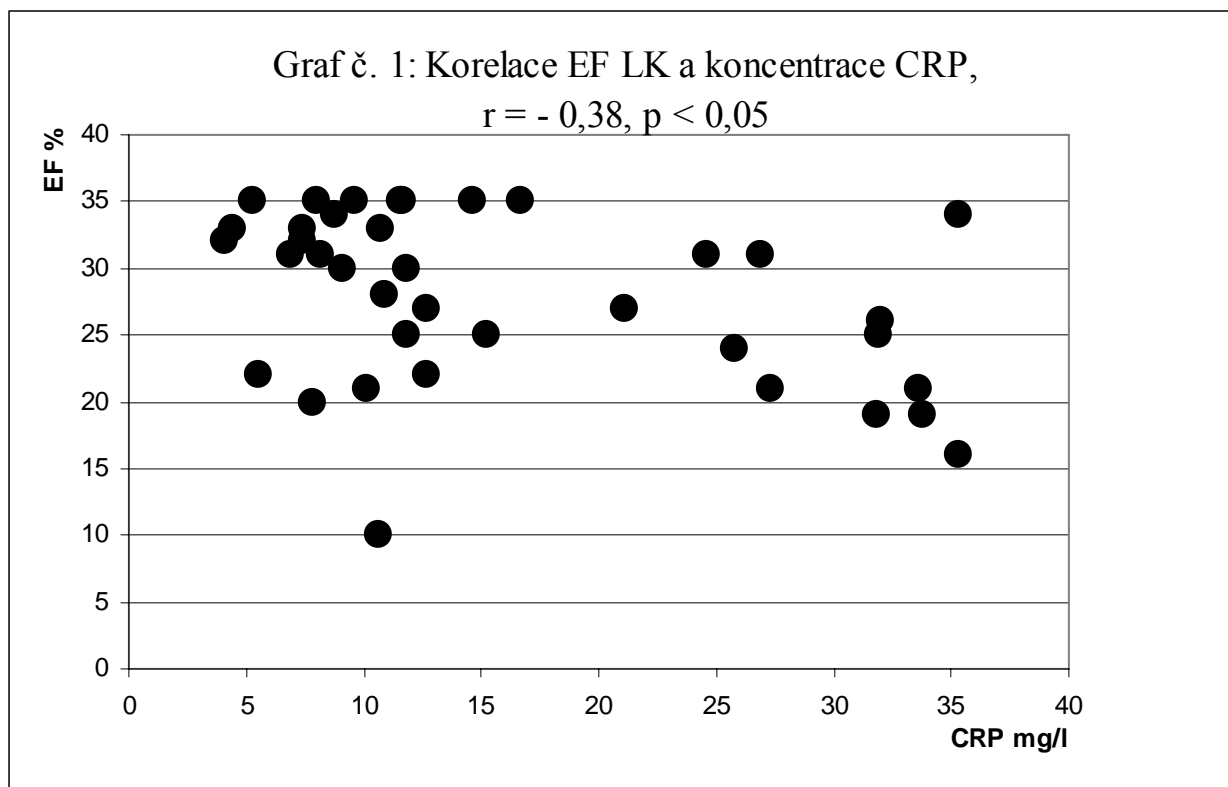
Tabulka č. 2 : Echokardiografické parametry systolické a diastolické funkce levé komory

Parametr	Hodnota	SD	Rozmezí
LS (mm)	47,9	4,9	36 – 57
LK – EDD	62,4	5,1	52 – 71
LK – ESD	54,3	6,5	40 – 65
EF LK (%)	28	6	22 – 35
E/A	1,68	0,9	0,5 - 3,2
TVIE/TVIA	1,89	0,9	0,5 - 3,6
IRT (ms)	85	7	76 – 96

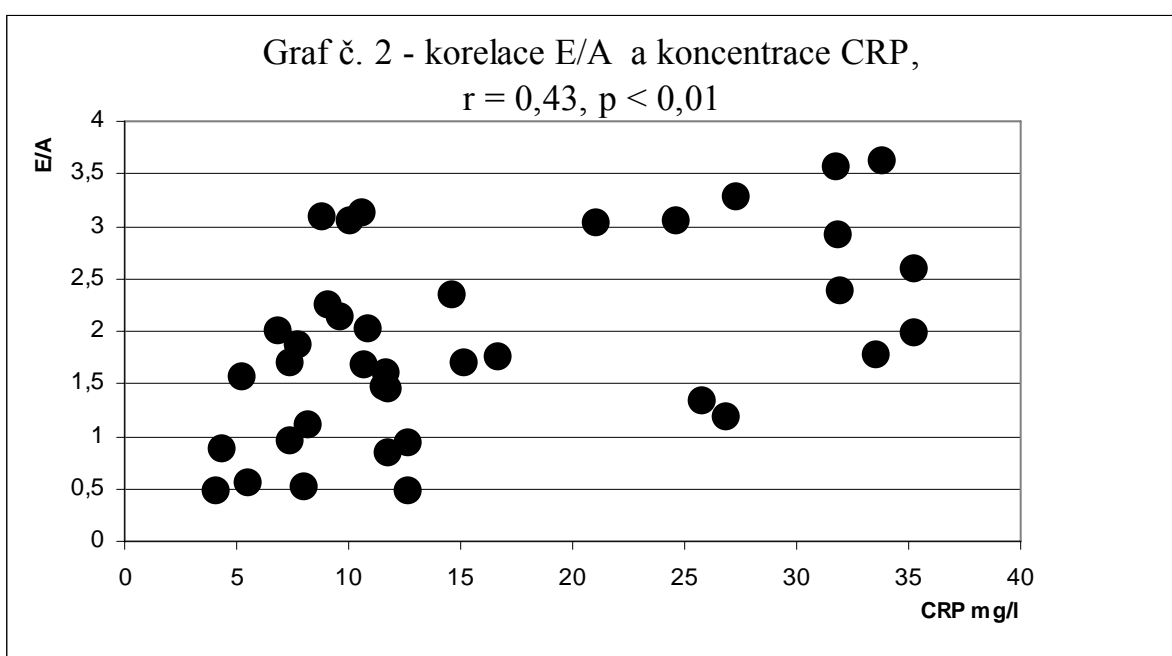
Legenda k tabulce č. 2:

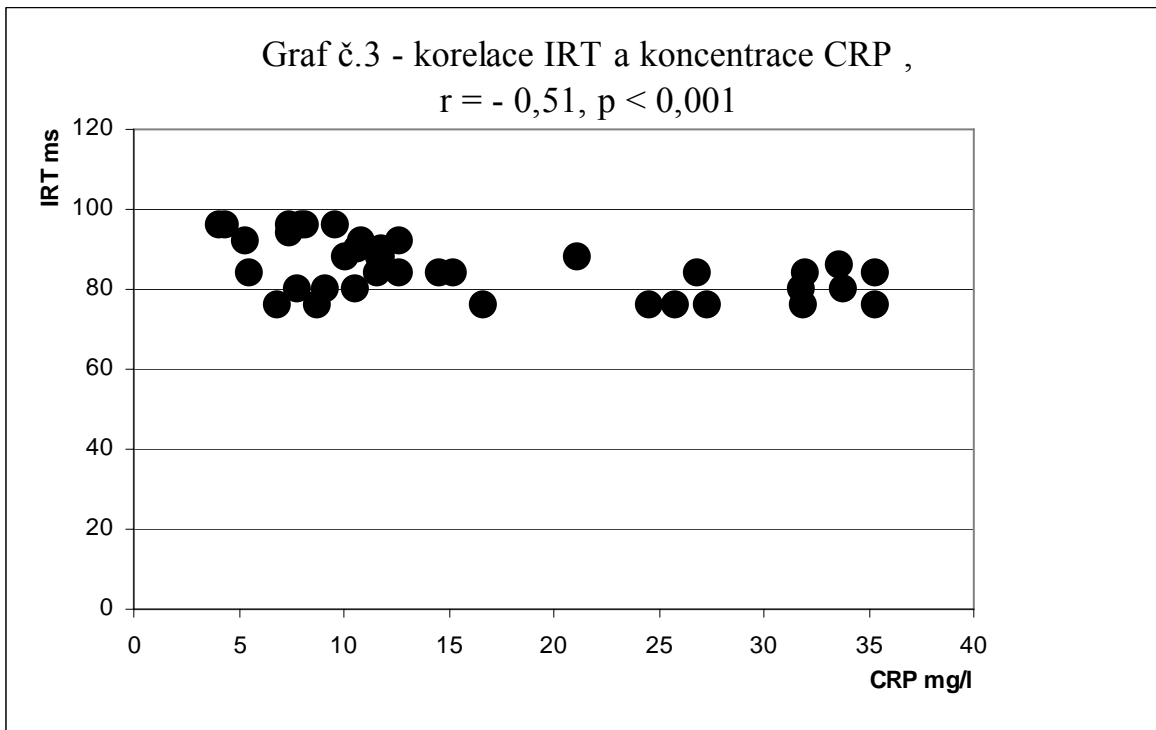
- LS rozměr levé síně
- LK EDD enddiastolický rozměr LK
- LK ESD endsystolický rozměr levé komory
- EF LK ejekční frakce levé komory
- E/A poměr rychlosti časného plnění LK a rychlosti v průběhu síňové kontrakce
- TVIE/TVIA poměr časově rychlostních integrálů vln E a A
- IRT čas izovolumické relaxace
- SD standardní deviace

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



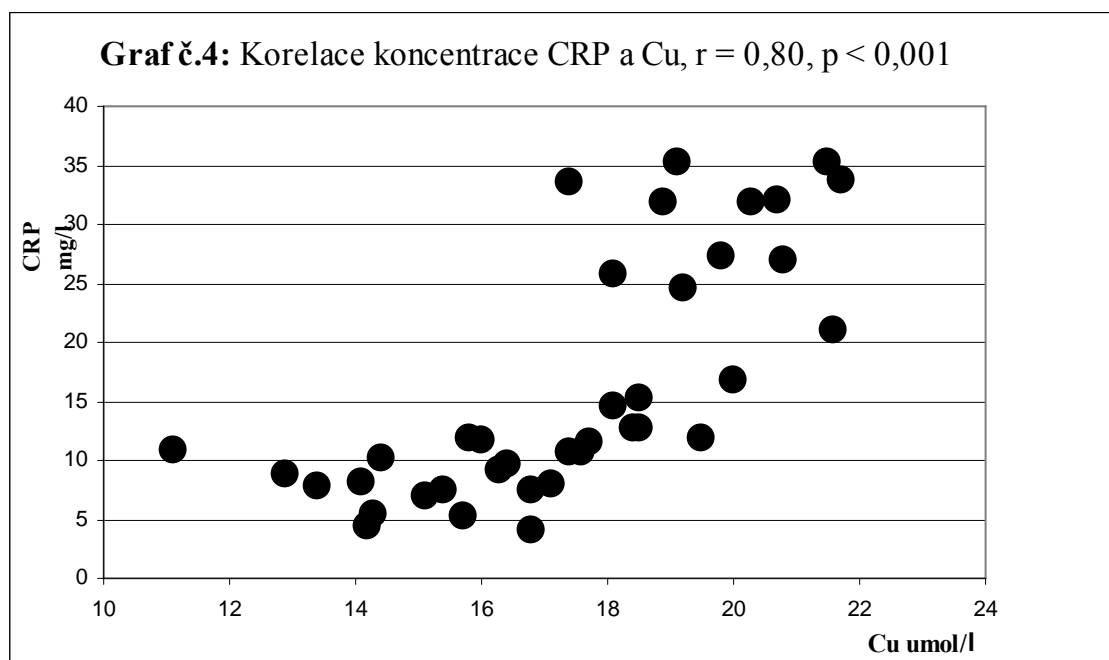
Statisticky významná pozitivní korelace byla nalezena mezi koncentrací CRP a parametry diastolické funkce E/A ($r = 0,43$, $p < 0,01$), TVIE/TVIA ($r = 0,45$, $p < 0,01$). Inverzní korelace pak mezi koncentrací CRP a IRT ($r = - 0,51$, $p < 0,001$) (**Graf č. 2 a Graf č. 3**).





Při hodnocení korelací mezi koncentracemi mědi a parametry systolické a diastolické funkce levé komory dosáhly statistické významnosti korelace mezi Cu a E/A ($r = 0,32$, $p < 0,05$) a Cu a IRT ($r = - 0,38$, $p < 0,05$). Koncentrace mědi korelovaly také s koncentracemi C-reaktivního proteinu (korelační koeficient $r = 0,80$, hladina významnosti $p < 0,001$) (**Graf č. 4**) a s koncentracemi fibrinogenu (korelační koeficient $r = 0,55$, $p < 0,001$).

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).



Legenda ke grafům studie č.1

- CRP C- reaktivní protein
- Cu měď
- r - Spearmanův korelační koeficient
- p – hladina významnosti
- EF – ejekční frakce LK
- E/A – poměr časného plnění LK a rychlosti v průběhu síňové kontrakce
- IRT čas izovolumické relaxace

Závěry studie č.1:

Koncentrace C-reaktivního proteinu koreluje 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.

Studie č. 2:

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

Cíl práce: Zjistit, zda u pacientů s chronickým srdečním selháním 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, 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 rehospitalizace (skupina C). **(Tabulka č. 3)**

Tabulka č. 3 – Charakteristika souboru č. 2

Skupina	B n = 30	C n = 34
Věk (roky)	72 ± 9	69 ± 12
Muži/ženy	18/12	22/12
NYHA II	0	12(35%)
NYHA III	1(3%)	16(47%)
NYHA IV	29(97%)	6(18%)
Rytmus sinusový/jiný	28/2	32/2
Úmrtí/ Hospitalizace do 12 měsíců	26/11	0/0

Žádný z pacientů souboru č.2 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 area-length z dvoudutinové apikální projekce na levou komoru. Byly změřeny rozměry levé komory - enddiastolický rozměr (EDD), endsystolický rozměr (ESD), enddiastolický rozměr pravé komory (PK) a levé síně (LS). Pomocí barevné dopplerovské echokardiografie byl hodnocen stupeň mitrální a trikuspidální insuficience semikvantitativně (stupnice I- IV). Kardiorakální 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 následující metody. Ke stanovení rozdílů v koncentraci mědi, tepové frekvenci, ejekční frakci levé komory, rozměrů srdečních oddílů a kardiorakálním 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 kardiorakálním 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 NYHA II-IV na podkladě ischemické choroby srdeční s těžkou dysfunkcí levé komory vyjádřenou ejekční frakcí levé komory (EF LK) $\leq 35\%$ byly nalezeny statisticky významné rozdíly mezi skupinou B (30 nemocných, kteří do 12 měsíců od vyšetření zemřeli nebo byli hospitalizováni pro srdeční selhání) a skupinou C (34 pacienti, kteří nezemřeli a nebyla u nich během 12 měsíců nutná hospitalizace) v koncentraci mědi, ejekční frakci levé komory, tepové frekvenci a kardiotorakálním indexu. **(Tabulka č. 4)**

Tabulka č. 4 –výsledky studie č. 2

parametr	Skupina B n = 30	Skupina C n = 34	jednotky	p
Cu	19,02 ± 1,74	16,31 ± 2,74	μmol/l	< 0,001
TF	89 ± 10	82 ± 10	tepů/min	< 0,01
EF LK	24 ± 7	27 ± 6	%	< 0,05
KTI	0,59 ± 0,1	0,53 ± 0,1		< 0,01
EDD	63,3 ± 5,6	62,7 ± 4,9	mm	N.S.
ESD	55,9 ± 6,4	54,8 ± 5,4	mm	N.S.
LS	49,8 ± 5,2	46,9 ± 5,9	mm	N.S.
PK	33,0 ± 5,7	31,9 ± 7,8	mm	N.S.

Legenda k tabulce č. 4

Skupina B – pacienti s CHSS, kteří zemřeli nebo byli hospitalizováni do 12 měsíců

Skupina C – pacienti s CHSS, kteří nezemřeli a nebyla nutná hospitalizace do 12 měsíců

Cu - sérové koncentrace mědi

TF- tepová frekvence

EF LK – ejekční frakce levé komory

2 D – dvourozměrná echokardiografie

EDD – enddiastolický rozměr levé komory

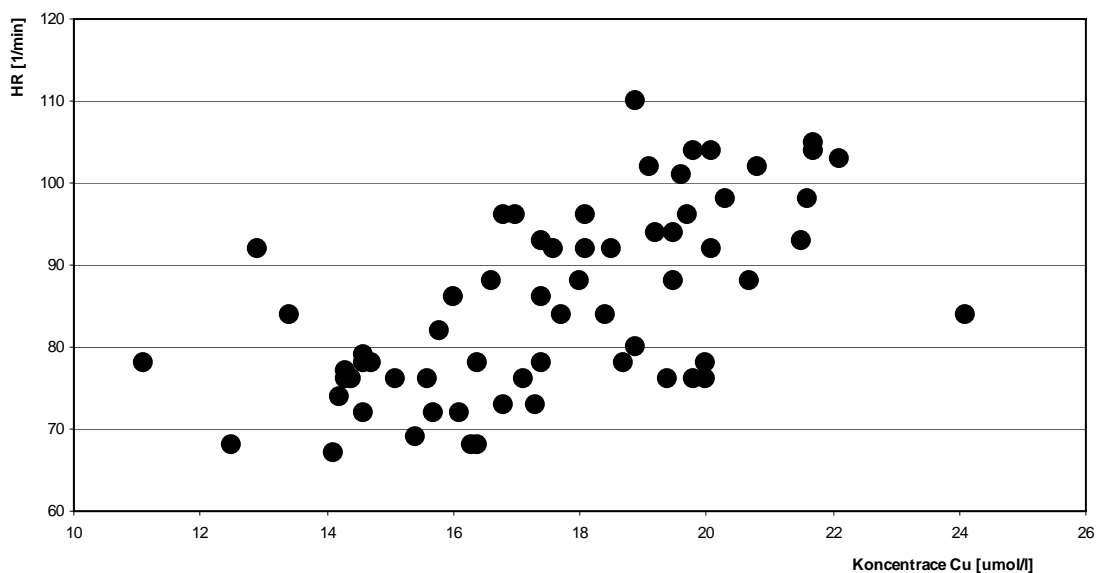
ESD – endsystolický rozměr levé komory

PK – rozměr pravé komory

LS – rozměr levé síně

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

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



Dále byla zjištěna u celého souboru č. 2 (skupiny B + C) inverzní korelace mezi sérovou koncentrací mědi a ejekční frakcí levé komory ($r = - 0,222$) a pozitivní korelace mezi koncentrací mědi a kardiorakálním indexem ($r = 0,230$), tyto korelace nedosáhly statistické významnosti.

Závěry studie č. 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.

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 na podkladě 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. **(Tabulka č. 5)**

Tabulka č. 5 – Charakteristika souboru č. 3

skupina	D (n = 30)		E (n = 30)		hladina p
	střední hodnota (SD)	rozmezí	střední hodnota (SD)	rozmezí	
parametr					=
věk (roky)	72,1 (9,6)	53 - 90	70,2 (12,1)	41 – 88	N.S.
měď *	18,1 (1,6)	15,7-24,1	15,6 (2,1)	11,1-21,6	< 0,001
EF %	23,9 (6,9)	14-35	27,4 (5,6)	17-35	0,0380
EDD mm	63,5 (5,6)	52-78	62,7 (4,9)	50-71	0,5752
ESD mm	55,9 (6,5)	40-68	55,0 (5,2)	42-65	0,5257
LS mm	49,0 (6,4)	30-58	47,8 (5,3)	36-56	0,4079
PK mm	33,5 (6,2)	24-46	32,4 (7,3)	23-55	0,5320
MII	2,67 (0,96)	1-4	2,10 (1,03)	1-4	0,0326
TRI	2,27 (0,98)	1-4	1,80 (0,92)	1-4	0,0349
KTI	0,59 (0,07)	0,43-0,69	0,52 (0,06)	0,43-0,64	<0,001

* μmol/l

Legenda k tabulce č. 5

Skupina D – akutní dekompenzace chronického srdečního selhání

Skupina E – chronické srdeční selhání

SD – standardní deviace

EF – ejekční frakce levé komory

EDD – enddiastolický rozměr levé komory

ESD – endsystolický rozměr levé komory

LS – rozměr levé síně

PK – enddiastolický rozměr pravé komory

MII – stupeň mitrální regurgitace

TRI – stupeň trikuspidální regurgitace

KTI – kardiothorakální index

N.S. – není signifikantní

Metodika: Obě skupiny nemocných byly prospektivně sledovány. Primárním výsledkem bylo úmrtí a/nebo hospitalizace pro srdeční selhání za 12 měsíců. Sérové koncentrace mědi byly stanoveny 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 (EFLK) byla vypočtena planimetrickou metodou area-length z dvoudutinové apikální projekce na levou komoru. Kardiorakální 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 statisticky významný na hladině $p < 0,0001$. Coxův krokový model prokázal, že čas do úmrtí byl v celém souboru 60 pacientů ovlivněn významně kardiothorakálním 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 ve skupině D významně ovlivněna věkem ($p < 0,05$) a ve skupině E end-diastolickým rozměrem levé komory ($p < 0,05$). (**Tabulka č. 6, Tabulka č. 7**).

Tabulka č. 6 - Parametry ovlivňující dobu do úmrtí (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 =
věk	0,0259	0,0612	0,0341	0,0341	0,2807	0,6314
měď	0,0071	0,1099	0,8626	0,6146	0,3755	0,4403
EF	0,0158	0,1356	0,1937	0,1730	0,4350	0,6011
EDD	0,9927	0,8683	0,7008	0,6648	0,0342	0,0342
TF	0,0244	0,2054	0,9300	0,9334	0,3294	0,5150
KTI	0,0002	0,0002	0,0355	0,1725	0,7052	0,2241

Tabulka č. 7**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 č. 6 a 7

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

Závěry studie č. 3:

Sérové koncentrace mědi jsou dalším významným a nezávislým prediktorem jednorocní mortality a morbidity u pacientů s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie.

V. Diskuse

Naše práce je příspěvkem k teorii o významu nespecifické zánětlivé odpovědi v patofyziologii chronického srdečního selhání. Imunitní a zánětlivá aktivace je podle současných poznatků zřejmě projevem endoteliální dysfunkce, která je považována po neurohumorální aktivaci za druhý hlavní patofyziologický mechanismus vzniku a progresu srdeční insuficience (91-93).

Ve studii č.1 jsme zjistili, že koncentrace C-reaktivního proteinu signifikantně koreluje u pacientů s CHSS ischemické etiologie se stupněm systolické dysfunkce levé komory. Průměrná koncentrace CRP přesahovala v našem souboru pacientů s CHSS horní hranici normy obdobně jako ve studii Pye a spolupracovníků, ve které horní hranici normy přesahovaly koncentrace CRP u 70% pacientů ze souboru nemocných s CHSS (51). Dále jsme ve studii č. 1 našli inverzní korelaci mezi koncentrací CRP a ejekční frakcí levé komory (EF LK) s korelačním koeficientem $r = - 0,38$ ($p < 0,05$). Inverzní vztah mezi koncentrací CRP a ejekční frakcí levé komory byl v literatuře dosud popsán pouze ve studiích pacientů s akutním infarktem myokardu. Například ve studii Anzaie a spolupracovníků byla nalezena inverzní korelace mezi EF LK a maximální koncentrací CRP s korelačním koeficientem $r = - 0,54$ ($p < 0,0001$) (45). Studie Anzaie potvrdila také výsledky předchozích prací (40-43), ve kterých koncentrace CRP byly vyšší u pacientů s infarktem myokardu komplikovaným srdečním selháním. U pacientů s CHSS mimo akutní fázi infarktu myokardu vztah mezi EF LK a koncentrací CRP dosud publikován nebyl. Pouze ve studii Alonso-Martínez a spolupracovníků byl u pacientů s CHSS nalezen rozdíl mezi

koncentrací CRP u jedinců s $EF\ LK \leq 35\%$ ve srovnání s pacienty s $EF\ LK > 35\%$, tento výsledek však nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,09$) (52). Průměrná $EF\ LK$ byla u tohoto souboru $50,41 \pm 9,88$ (95% CI – CI 41,20-59,65).

Statisticky významná byla ve studii č.1 korelace mezi koncentrací C-reaktivního proteinu a stupněm diastolické dysfunkce: pozitivní korelace byla nalezena mezi koncentrací CRP a poměrem rychlosti časného diastolického plnění a rychlosti plnění v době síňové kontrakce E/A ($r = 0,43$, $p < 0,01$), významná korelace mezi koncentrací CRP a poměrem časově rychlostních integrálů vlny E a A (TVIE/TVIA, $r = 0,45$, $p < 0,01$) a inverzní korelace mezi koncentrací CRP a časem izovolumické relaxace IRT ($r = - 0,51$, $p < 0,001$). Průměrná hodnota poměru E/A byla v naší studii $1,68 \pm 0,9$. Naše výsledky lze interpretovat jako významný vztah mezi koncentrací CRP a stupněm diastolické dysfunkce levé komory. Pokud jde o diastolickou dysfunkci LK u pacientů s CHSS, nebyly dosud publikovány žádné údaje o vztahu mezi koncentracemi CRP a jejím stupněm. Také údaje o tomto vztahu u pacientů s akutním IM nejsou k dispozici. Pouze již citovaná studie Anzaie a spolupracovníků hodnotila vztah mezi maximální koncentrací CRP a enddiastolickým volumem levé komory (EDV) a našla významnou pozitivní korelaci s korelačním koeficientem $r = 0,37$, $p = 0,002$.

Je známo, že porucha diastolické funkce levé komory je časnějším a citlivějším ukazatelem srdeční dysfunkce a poruchu systolické funkce předchází. K posouzení diastolických vlastností levé komory jsme v naší práci použili metodu dopplerovské analýzy diastolického mitrálního toku a stanovení času izovolumické relaxace (IRT). Tato metoda je používána řadu let k posouzení časných změn diastolických vlastností levé komory u různých patologických stavů

(89,90,94-97). Některé práce obnovily zájem o problematiku hodnocení diastolického mitrálního toku u pacientů s CHSS a těžkou systolickou dysfunkcí levé komory. Známkou pokročilé diastolické poruchy levé komory je u nemocných s CHSS zvýšení poměru rychlosti časného diastolického plnění (vlna E) a rychlosti síňové kontrakce (vlna A) E/A nad 2,0 a zkrácení času IRT. Tento takzvaný restriktivní typ plnění levé komory koreloval v několika studiích se stupněm snížení tolerance zátěže a symptomatologií (NYHA). Tento typ plnění LK byl také významným a nezávislým prediktorem krátkodobé mortality u pacientů s těžkou systolickou dysfunkcí levé komory, a to bez ohledu na hodnotu EFLK (87, 88).

Při hodnocení korelací mezi koncentrací mědi a parametry systolické a diastolické funkce levé komory dosáhly v naší studii č. 1 statistické významnosti pouze korelace mezi koncentrací mědi a E/A ($r = 0,32$, $p < 0,05$) a koncentrací mědi a IRT ($r = - 0,38$, $p < 0,05$). Korelace mezi koncentrací fibrinogenu a parametry systolické a diastolické funkce levé komory nedosáhly v naší studii č.1 statistické významnosti. Tento jev by mohl být vysvětlen tím, že na rozdíl od fibrinogenu, který má v organismu hned několik funkcí, je hlavní úlohou CRP spuštění nespecifické imunitní reakce aktivací komplementu a zajištění interakce systémů humorální a buňkami zprostředkované imunity (98). Fibrinogen je rovněž reaktantem akutní fáze, ale kromě toho je také koagulačním faktorem, který se účastní hemokoagulační kaskády.

U nemocných s CHSS jsme ve studii č. 1 zjistili statisticky významné korelace také mezi námi měřenými koncentracemi jednotlivých proteinů akutní fáze. Zejména významná se ukázala korelace mezi koncentrací CRP a koncentrací mědi s korelačním koeficientem $r = 0,80$, $p < 0,001$. Statisticky významná byla rovněž korelace mezi koncentrací CRP a fibrinogenu

($p < 0,001$). Tento významný vztah mezi koncentrací proteinů akutní fáze CRP a fibrinogenu byl rovněž prokázán u pacientů s CHSS například ve studii Vily a spolupracovníků (91).

Cílem studie č. 2 bylo zjistit, zda u pacientů s chronickým srdečním selháním koreluje sérové koncentrace mědi s některými prognostickými ukazateli. V této studii jsme prokázali, že koncentrace mědi v séru nemocných s CHSS ischemické etiologie jsou významně vyšší u pacientů s vyšší následnou jednorocní mortalitou a morbiditou. Studie prokázala statisticky významné rozdíly v některých prognostických ukazatelích mezi skupinou pacientů s CHSS, kteří zemřeli nebo byli hospitalizováni, a skupinou nemocných s CHSS, kteří nezemřeli ani u nich nebyla nutná hospitalizace do jednoho roku. Významné rozdíly byly nalezeny mezi oběma skupinami ve funkční klasifikaci NYHA ($p < 0,001$), v průměrné ejekční frakci levé komory ($p < 0,05$), kardiotorakálním indexu ($p < 0,01$) a klidové tepové frekvenci ($p < 0,01$). 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 ($r = 0,230$) nedosáhly statistické významnosti.

Výsledky této retrospektivní analýzy byly východiskem ke třetí prospektivní studii, která měla za cíl zjistit, zda u pacientů s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie má stanovení koncentrací mědi význam pro předpověď jednorocní mortality a morbidity. Dosud publikované studie prokázaly prognostický význam stanovení sérových koncentrací mědi pouze u pacientů v akutní fázi IM (61,62).

V naší studii č. 3 jsme prokázali prognostický význam stanovení koncentrací mědi rovněž v souboru vysoce rizikových pacientů s CHSS. V této studii byly průměrné koncentrace mědi, kardiotorakální index a stupeň mitrální a trikuspidální regurgitace statisticky významně vyšší a EF LK významně nižší u pacientů s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání ve srovnání s nemocnými se stabilním CHSS ($p < 0,05$, resp. $p < 0,001$). Skupina pacientů s akutní dekompenzací CHSS a skupina nemocných se stabilním CHSS (skupina D a E) se významně lišily také průměrnou dobou do úmrtí a dobou do hospitalizace. Coxův krokový model prokázal, že doba do úmrtí byla v celém souboru 60 pacientů ovlivněna statisticky významně kardiotorakálním indexem ($p = 0,0002$) a nevýznamně věkem ($p = 0,0612$). V skupině pacientů s akutní dekompenzací CHSS byla doba do úmrtí významně ovlivněna věkem ($p = 0,0341$) a ve skupině nemocných se stabilním CHSS end-diastolickým rozměrem levé komory ($p = 0,0342$). Prognostický význam stanovení kardiotorakálního indexu v naší práci je ve shodě s literárními údaji (99,100). Dále doba do kombinovaného ukazatele úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání byla v naší studii č. 3 v celém souboru 60 pacientů statisticky velmi významně ovlivněna koncentrací mědi ($p = 0,0001$), u skupiny pacientů s akutní dekompenzací CHSS nevýznamně tepovou frekvencí ($p = 0,0611$). Tyto naše výsledky jsou ve shodě s názory dalších autorů, kteří uvádějí, že změny koncentrací mědi u pacientů s CHSS mohou znamenat abnormálně vystupňovanou zánětlivou odpověď. Ta je jak známo odpovědná za progresi a klinické zhoršení srdečního selhání (26,39). Některé další ukazatele zánětu, jako například interleukin IL-6, ale

také CRP byly identifikovány u nemocných s CHSS jako významné a nezávislé prediktory akutní dekompenzace a opakované hospitalizace pro srdeční selhání (52,101).

Přes velký pokrok v našich znalostech od prvních prací o změnách koncentrací CRP a sérových koncentrací mědi po infarktu myokardu k poznatkům o prognostickém významu CRP a mědi u srdečního selhání zůstává řada otázek nezodpovězena. Dosud není jasné, zda změny koncentrací CRP a mědi jsou průvodním jevem srdeční insuficience nebo zda změny jejich metabolismu mají význam v patofyziologii CHSS. Řada autorů se přiklání k teorii jaterního poškození u pacientů se srdečním selháním. Poškozením jaterních funkcí u pacientů s CHSS je vysvětlována jak změna koncentrací CRP, tak změny koncentrací ceruloplazminu a mědi, které jsou citlivějším ukazatelem poškození jaterních funkcí, než například aktivita transamináz a koncentrace bilirubinu (51,61,83,84).

Nevíme rovněž, zda terapie srdečního selhání koncentrace mědi ovlivní tak, jako to bylo prokázáno pro CRP u pacientů po infarktu myokardu. Kromě včasné rekanalizace infarktové tepny snižuje maximální koncentrace CRP u pacientů v akutní fázi infarktu i podání betablokátorů. Tento závěr prezentoval Anzai a spolupracovníci u souboru pacientů s prvním Q-infarktem myokardu, kde časná betablokáda byla spojena s nižší maximální koncentrací CRP (102).

Problematicke stanovení koncentrací CRP a mědi u pacientů s CHSS se nadále věnujeme. Hlavním důvodem jsou výsledky některých prospektivních studií. Vyšší koncentrace CRP v nich byly spojeny s vyšším rizikem zhoršení CHSS a hospitalizace pro srdečního selhání (52). Vyšší sérové koncentrace mědi pak byly u neselektované populace významným a nezávislým prediktorem rizika infarktu myokardu a úmrtí z kardiovaskulárních příčin, tedy i úmrtí na srdeční selhání (79,80).

VI. Závěry

1. Koncentrace C-reaktivního proteinu korelují u pacientů s chronickým srdečním selháním na podkladě chronické ischemické nemoci srdeční statisticky 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 statisticky 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 prediktorem jednorocní mortality a morbidity u pacientů s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie.

VII. 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. Byla prokázána statisticky významná korelace mezi koncentrací C-reaktivního proteinu a parametry srdeční funkce. Naše práce našla významný inverzní vztah mezi koncentrací CRP a ejekční frakcí levé komory a významnou pozitivní korelací koncentrace CRP ke stupni diastolické dysfunkce levé komory. Byla rovněž nalezena statisticky 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 prokázalo prognostický význam stanovení sérových koncentrací mědi. Koncentrace mědi jako ukazatele zánětu tak mohou být dalším významným a nezávislým prediktorem jednoroční mortality a morbidity.

Summary

The importance of the acute phase proteins and serum copper levels determination was assessed in the patients with ischaemic chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. In the patients, the significant correlation of C-reactive protein concentration and parameters of cardiac function was identified. The study revealed significant inverse correlation of C-reactive protein concentration with left ventricular ejection fraction and positive correlation of CRP with the degree of left ventricular diastolic dysfunction. The significant correlation of C-reactive protein with serum copper level was also identified. Further, the relation of serum copper levels with the severity of cardiac insufficiency was assessed too. 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.

VIII. Seznam použité literatury

1. Colucci WS, Braunwald E.

Pathophysiology of Heart Failure. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Seventh Edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2005:509-510.

2. Mann DL.

Heart failure as a progressive disease. In: Mann DL. Heart failure. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2004:123-128.

3. Špinar J, Hradec J, Meluzín J, et al.

Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006
Cor Vasa 2007,49(11):75-104.

4. Swedberg K, Eneroth P, Kjekkshus J, et al.

Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality.
Circulation 1990,82:1730-6.

5. Vaughan D, Lamas G, Pfeffer M.

Role of left ventricular dysfunction in selective neurohumoral activation in the recovery phase of anterior wall acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 1990,66:529-32.

6. Benedict C, Johnstone D, Weiner D, et al.

Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of left ventricular dysfunction: a report from the registry SOLVD.

J Am Coll Cardiol 1994,23:1410-20.

7. Robertson JIS, Nicholls MG.

The renin-angiotensin system.

Gower Medical, London, 1993:105-9.

8. Zannad F.

Aldosterone and heart failure.

Eur Heart J 1995,16(Suppl.N):98-102.

9. Wollert KC, Drexler H

The renin-angiotensin system and experimental heart failure.

Cardiovasc Res 1999,43:838-49.

10. Thomas JA, Marks BH.

Plasma norepinephrine in congestive heart failure.

Am J Cardiol 1978,41:233-243.

11. Kaye

DM, Lefkovits J, Jennings GL, et al.

Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart.

J Am Coll Cardiol 1995,26: 1257-1263.

12. Esler M, Kaye D, Lambert G, et al.

Adrenergic nervous system in heart failure.

Am J Cardiol 1997,80:7L-14L.

13. McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, et al.

Plasma endothelin in chronic heart failure.

Circulation 1992,85:1374-9.

14. Omland T, Bonarjee VVS, Lie RT.

Neurohumoral measurements as indicators of long-term prognosis
after acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 1995,76:230-235.

15. Grantham JA, Burnett JC.

BNP: Increasing Importance in the Pathophysiology and Diagnosis of Congestive Heart Failure.

Circulation 1997,96(2): 388-390

16. Špinarová L, Toman J, Pospíšilová J, et al.

Humoral response in patients with chronic heart failure

Int J Cardiol 1998,65(3):227-32.

17. Špinarová L, Špinar J, Vašků A, et al.

Big endothelin in chronic heart failure: marker of disease severity or genetic determination?

Int J Cardiol 2004,93(1):63-8.

18. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, et al.

Basic mechanisms in heart failure: The cytokine hypothesis.

J Card Fail 1996,2:243-249.

19. Aukrust P, Ueland T, Lien E, et al.

Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.

Am J Cardiol 1999,83:376-382.

20. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al.

Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from vesnarinone trial (VEST).

Circulation 2001,103:2055-2059.

21. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al.

Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure.

Circulation 2000,102:3060-3067.

22. Pěnička M, Gregor P.

Cytokiny u kardiovaskulárních onemocnění. Účast v patogenezi, ovlivnění prognózy, vyhlídky pro léčbu.

Vnitřní lékařství 2000,46(7):398-402.

23. Kubánek M, Málek I.

Aktivace cytokinového systému u chronického srdečního selhání.

Cor Vasa 2003,45(2):85-90

24. Walter JP.

How are cytokines activated in heart failure?

Eur J Heart Fail 1999,1:309-12.

25. Niebauer J, Volk H-D, Kemp M, et al.

Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study.

Lancet 1999,353:1838-42.

26. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, et al.

Systemic inflammation in patients with heart failure.

Eur Heart J 1998,19:761-765.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. Wiedermann CJ, Beimpold 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. Werdan K.

The activated immune system in congestive heart failure. From dropsy to cytokine paradigm.

J Intern Med 1988,243:87-92.

39. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT.

A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure.

Eur J Heart Failure 2001,3:517-526

40. 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.

41. 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.

42. Pudil R, Pidrman V, Krejsek J, et al.

Cytokines and adhesion molecules in the course of acute myocardial infarction.

Clin Chim Acta 1999,280(1-2):127-34.

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. 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.

47. Pietilä K, Harmoinen A, Hermens W, et al.

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.

48. Singh TK.

Serum ceruloplasmin in acute myocardial infarction.

Acta Cardiol.1992,47:321-9.

49. 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.

50. 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. ,

51. Pye M, Rae AP, Cobbe SM.

Study of serum C-reactive protein concentration in cardiac failure.

Br Heart J 1990,63:228-30.

52. 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.

53. 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.

54. Valle BL

The time course of serum copper concentration in patients with myocardial infarction.

Metabolism 1952,1:420

55. Wacker WRC, Uner DD, Valle BL.

Metaloenzymes and myocardial infarction.

NEJM 1956,255:449

56. Pojer J, Nizer E

K metabolickým změnám po srdečním infarktu.

Vnitř. Lék. 1956,2:136

57. Pojer J, Niger E

Trace elements in the blood during myocardial infarction.

Cardiologia 1960, 37(3):149-161

58. Adelstein SJ, Valle BL.

Copper metabolism in man.

NEJM 1961,265:892

59. Tan IK, Chua KS, Toh AK.

Serum magnesium, copper and zinc concentrations in acute myocardial infarction.

J Clin Lab Anal 1992,6:324-8.

60. Jain VK, Mohan G.

Serum zinc and copper in myocardial infarction with particular reference to prognosis.

Biol Trace Elem Res 1991,31:317-22.

61. Singh MM, Singh R, Khare A, et al.

Serum copper in myocardial infarction - diagnostic and prognostic significance.

Angiology 1985,36(8):504-10

62. 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

63. Málek F., Karel I., Polášek R., et al.

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.

64. 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.

65. Linder M.C., Hazegh - Azam M.

Copper biochemistry and molecular biology.

Am J Nutr 1996,63:797S-811S.

66. Hartz JW, Funakoshi S, Deitsch HF.

The levels of superoxide dismutase and catalase in human tissues as determined immunochemically.

Clin Chim Acta 1973, 46: 125-31

67. Goldstein IM, Kaplan HB, Edelson HS, Weissmann G.

Ceruloplasmin : a scavenger of superoxide anion radicals.

J Biol Chem 1975, 254: 4040-5

68. Fox PL, Mukhopadhyay C, Ehrenwald E.

Structure, oxidant activity, and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin.

Life Sci 1995, 56: 1749-58

69. Kagan HM.

Lysyl oxidase: mechanism, regulation and relationship to liver fibrosis.

Pathol Res Pract 1994, 190: 910-9

70. Danks DM, Campbell PE, Stevens BJ, Mayne V, Cartwright E.

Menkes' kinky hair syndrome: an inherited defect in copper absorption with widespread effects.

Pediatrics 1972, 50: 188-201

71. Factor SM, Cho S, Sternlieb I, Scheinberg IH, Goldfischer S.

The cardiomyopathy of Wilson's disease. Myocardial alterations in nine cases.

Virchows Arch (Pathol Anat), 1982, 397 (3): 301-11

72. Vlad M, Bordas E, Tomus R, Sava D, Farkas E, Uza G.

Effect of copper sulfate on experimental atherosclerosis.

Biol Trace Elem Res 1993, 38: 47- 54.

73. Saari JT.

Dietary copper deficiency and endothelium- dependent relaxation of rat aorta.

Proc Soc Exp Biol Med 1992,200:19-24.

74. Schuske DA, Reed MW, Saari JT, Miller FN.

Copper deficiency alters vasodilatation in rat cremaster muscle microcirculation.

J Nutr 1992,122:1547-52.

75. Pucheu S, Coudray C, Tresallet N, Favier A, deLeiris J.

Effect of dietary antioxidant trace elements supply on cardiac tolerance to ischaemia- reperfusion in the rat.

J Mol Cell Cardiol 1995,27:2303-14.

76. Klevay LM. 3

Hypertension in rats due to copper deficiency.

Nutr Rep Int 1987,35: 999-1005.

77. Smith C, Mitchinson MJ, Aruoma OI, Halliwell B.

Stimulation of lipid peroxidation and hydroxyl radical generation by the contents of human atherosclerotic lesions.

Biochem J 1992, 286: 901 - 5.

78. Evans PJ, Smith C, Mitchinson MJ, Halliwell B.

Metal ion release from mechanically - disrupted human arterial wall. Implications for the development of atherosclerosis.

Free Radic Res, 23 (5): 465-9, 1995.

79. Salonen JT, Salonen R, Korpela H, Suntioinen S, Tuomilehto J.

Serum copper and the risk of acute myocardial infarction: a prospective population study in men in eastern Finland.

Am J Epidemiol, 134: 268-76, 1991

80. 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.

81. Nyysönen K, Parvianen MT, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT.

Vitamin C deficiency and risk of myocardial infarction prospective study of men from eastern Finland.

Br Med J 1997, 314: 634 - 8.

82. Reunanen A, Knekt P, Aaron R-K.

Serum ceruloplasmin level and the risk of myocardial infarction and stroke.

Am J Epidemiol 1992, 136: 1082 - 90.

83. Gault MH, Stein J, Aronoff A.

Serum ceruloplasmin in hepatobiliary and other diseases.

Gastroenterology 1963,50:8

84. 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.

85. 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.

86. McNeely MDD.

Nutrition, Vitamins, and Trace Elements. In: Gornall AG.

Applied Biochemistry of Clinical Disorders.

Harper & Row, Publishers Inc. Philadelphia 1980:374.

87. 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.

88. 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.

89. Špaček R, Niederle P.

Klinická interpretace charakteru mitrálního vtoku ve vztahu k diastolickým vlastnostem levé komory srdeční.

Vnitřní Lék 1992,38(1):6-13.

90. Špaček R, Málek F, Polášek R, et al.

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.

91. 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

92. Lee DS, Vasan RS.

Novel markers for heart failure diagnosis and prognosis.

Curr Opin Cardiol 2005,20:201-10.

93. Tousoulis D, Charakida M, Stefanidis C.

Inflammation and endothelial dysfunction as therapeutic targets in patients with heart failure.

In J Cardiol 2005,100:347-53.

94. 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.

95. Gaasch WH, Le Winter MM.

Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure.

Philadelphia: Lea and Febiger 1994:498.

96. 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.

97. 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.

98. 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.

99. 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.

100. 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.

101. 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.

102. Anzai T, Yoshikawa T, Takahashi T et al.

Early use of beta-blockers is associated with attenuation of serum C-reactive protein elevation and favourable short-term prognosis after acute myocardial infarction.

Cardiology 2003,99(1):47-53.

IX. Publikace doktoranda

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

Málek F , Hendrichová M, Krátká K, Sedlaková 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 (in press)

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

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

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.

Málek F., Špaček R.

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.

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)

Klinke JA, Málek F, Gao M, Frohlich J.

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