

## Patofyziologie akutního infarktu myokardu bez elevací úseku ST a specifika léčby v České republice\*

Petr Kala, Martin Poloczek

*Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika*

Kala P, Poloczek M (Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika). **Patofyziologie akutního infarktu myokardu bez elevací úseku ST a specifika léčby v České republice.** *Cor Vasa* 2008;50(11):413–417.

Akutní infarkt myokardu bez elevací úseku ST (NSTEMI) patří k velmi závažným kardiovaskulárním onemocněním, nepříznivě ovlivňujícím krátkodobou a především dlouhodobou mortalitu a morbiditu, s 10–15% rizikem výskytu úmrtí nebo recidivy infarktu myokardu. Poznatky o patofyziologii akutního koronárního syndromu se neustále vyvíjejí a slouží ke stále přesnější rizikové stratifikaci nemocných, kde je kladen důraz na kombinaci rizik klinických a laboratorních. Česká republika patří celosvětově k zemím s nejlepším systémem akutní péče o nemocné s akutním koronárním syndromem; nezbytnou nutností k udržení tohoto trendu však je aplikace nejnovějších poznatků z oblasti diagnostiky i léčby do denní praxe.

**Klíčová slova:** Akutní koronární syndrom – Perkutánní koronární intervence – Ischemická choroba srdeční

Kala P, Poloczek M (Department of Medicine/Cardiology, Brno University Hospital, and Masaryk University School of Medicine, Brno, Czech Republic). **The pathophysiology of non-ST-elevation acute myocardial infarction and specific features of its treatment in the Czech Republic.** *Cor Vasa* 2008;50(11):413–417.

Non-ST-elevation acute coronary syndrome is a serious cardiovascular disease with an adverse impact on short and long-term mortality and morbidity, with a 10–15% risk of death or non-fatal myocardial infarction. The body of knowledge about its pathophysiology is continuously increasing, and the data available are crucial for more precise risk stratification of the patients. Actually, the most important is the combination of clinical and laboratory risks. The Czech Republic has developed one of the best systems of acute care for the patients with acute coronary syndrome worldwide. To maintain this trend, it is necessary to translate the latest diagnostic and therapeutic knowledge into daily practice.

**Key words:** Acute coronary syndrome – Percutaneous coronary intervention – Coronary artery disease

**Adresa:** MUDr. Petr Kala, Ph.D, FESC, Interní kardiologická klinika, FN Brno a LF MU, Jihlavská 20, 62500 Brno, Česká republika, e-mail: pkala@fnbrno.cz

### ÚVOD

Akutní infarkt myokardu bez elevací úseku ST (NSTEMI) patří k velmi závažným kardiovaskulárním onemocněním, která nepříznivě ovlivňují krátkodobou a především dlouhodobou mortalitu a morbiditu, s 10–15% rizikem výskytu úmrtí nebo recidivy infarktu myokardu. Ateroskleróza, jako hlavní příčina vzniku NSTEMI, je dlouhodobě známa a přesto se objevují stále nové poznatky odrážející zánětlivý podklad onemocnění. Z klinického hlediska jde o velmi různorodou skupinu nemocných, které spojuje přítomnost nestabilního koronárního plátu spojeného s koronární trombózou a především průkazem myokardiální nekrózy. Při úvaze o míře rizika následných hlavních kardiovaskulárních komplikací (úmrtí a dal-

ší infarkt myokardu) a také časnosti invazivního vyšetření je možné se opřít o aktuální doporučení kardiologických společností, ale také o různá schémata rizikové stratifikace, která vycházejí z velkých randomizovaných studií (např. klasifikace TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction) nebo rozsáhlých registrů (např. klasifikace GRACE – Global Registry of Acute Cardiac Events). Velmi zajímavé jsou také nové laboratorní ukazatele a především jejich kombinace; důležitý je také činitel geografický – tzn. oblast, kde se nemocný s NSTEMI nachází a kde je léčen. Česká republika představuje svým systémem katetrizační léčby akutního koronárního syndromu relativně unikátní systém, který je v případě potřeby schopen poskytnout tuto léčbu prakticky celé populaci.

\*Podpořeno grantem VVZ MŠMT 0021622402.

## PATOFYZIOLOGIE AKUTNÍHO INFARKTU MYOKARDU

Akutní srdeční infarkt nebo také akutní infarkt myokardu je jednou z nejzávažnějších forem ischemické choroby srdeční. Spolu s nestabilní anginou pectoris tvoří akutní koronární syndrom, který je charakterizován přítomností měkkého nestabilního koronárního plátu a krevní sraženiny – trombu. Ve více než 90 % všech případů je primárně přítomno poškození koronárního řečiště procesem aterosklerózy. Na rozdíl od chronických algických forem ICHS, kdy koronární řečiště je hemodynamicky významně zúženo (stenózy  $\geq 50\%$  a většinou více než 70 %), nacházíme u akutního infarktu myokardu častěji pouze hemodynamicky méně významné koronární léze (stenózy 40–60 %).

V současnosti jsou přijímány následující rizikové faktory aterosklerózy:

- a) *neovlivnitelné* – věk, pohlaví a faktor dědičnosti (výskyt klinické orgánové komplikace aterosklerózy u mužů  $<55$  let a u žen  $<65$  let);
- b) *ovlivnitelné* – hyperlipidemie (především vysoká koncentrace modifikovaných částic LDL-cholesterolu – oxLDL), hypertenzní nemoc, kouření, hyperinzulinismus a inzulinová rezistence, diabetes mellitus I. i II. typu, obezita (hlavně abdominálního typu), hyperfibrinogenemie, nedostatek pohybu, hyperhomocysteinemie, nedostatek estrogenů a stres.

Jedná se tedy o typicky multifaktoriální onemocnění,<sup>(1–3)</sup> kde je zásadní role přisuzována endotelu, který za normálních okolností vytváří bariéru pro leukocyty a adhezi trombocytů produkcí vasoaktivně působících látek prostacyklinu ( $\text{PGI}_2$ ) a oxidu dusnatého (NO). Kromě endotelu se na procesu aterosklerózy aktivně podílejí buňky hladké svaloviny, makrofágy, T-lymfocyty a trombocyty; v nedávné době pak bylo objeveno mnoho malých molekul ze skupiny růstových faktorů a cytokinů, jako jsou PDGF (platelet derived growth factor), TGF- $\beta$  (tumour growth factor beta), IL-1 (interleucine-1), IL-6 (interleucine-6) a TNF- $\alpha$  (tumour necrosis factor alpha).

## KORONÁRNÍ ATEROSKLERÓZA

Koronární nemoc je onemocnění intimy, které je charakterizováno přítomností aterosklerotických plátů. Každý plát je složen z extracelulárně uložených lipidů, krevních elementů s převahou makrofágů a pěnových buněk a z buněk pojiva. V 90. letech bylo provedeno morfologické rozdělení jednotlivých koronárních plátů do šesti typů, kdy typ VI představuje pláty komplexní, které jsou průvodním nálezem u pacientů s akutním koronárním syndromem.

Vysoká koncentrace lipidů ve sklerotickém plátu a zároveň jeho tenký fibrotický kryt a výrazná metabolická aktivita predisponují tyto „měkké“ pláty k ruptuře.<sup>(4,5)</sup> V místě ruptury, ke které dochází zvláště u asymetrických excentrických stenóz, jsou nahromaděny aktivní makrofágy, které odbourávají extracelulární složku krytu plátu a produkují proteolytické aktivní enzymy – metaloproteinázy.<sup>(6)</sup> Mezi další biologické faktory vedoucí k destabilizaci plátu, patří apolipoprotein (a) a apolipoprotein B, cytoadhezivní molekuly, selektiny (malé molekuly produkované

endoteliálními buňkami) a vzestup katecholaminů, provázející zvýšenou sympatomimetickou aktivitu.<sup>(7–11)</sup> Cytoadhezivní molekuly jsou nedávno objevenou skupinou molekul, které působí jak v iniciálních stádiích aterosklerózy, tak i při destabilizaci koronárního plátu. Jedná se o molekuly typu VCAM-1 (vascular cell adhesive molecule), ICAM-1 (intercellular adhesive molecule) a ELAM-1 (endothelial-leucocyte adhesive molecule), které jsou spolu se skupinou selektinů zodpovědné za průnik krevních elementů bílé řady do cévní stěny. Selektiny (E-selektin, L-selektin a P-selektin) zvyšují adhezivitu monocytů k cévní stěně, a tím přispívají k destabilizaci koronárního plátu. Expresí genů pro uvedené malé molekuly v endoteliální buňce je indukována různými faktory, kdy za zásadní je považována kumulace modifikovaných LDL-částic cholesterolu. Vedle biologických faktorů jsou známy i faktory mechanické (ohýbání, tah a další), které opakovaným působením hlavně v místech přechodu plátu do cévní stěny zvyšují riziko jeho ruptury. Za vlastní spouštěcí faktor ruptury plátu je pak považován vzestup sympatomimetické aktivity s mechanickým přetížením plátu a současně s přechodnou agregabilitou, hyperkoagulací a koronární vasokonstrikcí. Většina ruptur sklerotických plátů je naštěstí pouze povrchová, podílí se sice na progresi koronárních lézí, ale probíhá subklinicky. Hluboké poškození koronární tepny, zasahující přes lamina elastica interna, však vede k obnažení vysoce trombogenních subendoteliálně uložených sklerotických hmot a narušení jemné koagulační rovnováhy, která je za normálních okolností udržována správnou funkcí hemokoagulačních a fibrinolytických faktorů a jejich inhibitorů. Následuje aktivace koagulační kaskády s velmi rychlým procesem tvorby trombu, kde mají hlavní úlohu krevní destičky (trombocyty).<sup>(12,13)</sup> Schematicky prvním krokem v procesu koronární trombózy je adheze trombocytů k obnaženým subendoteliálním strukturám a jejich aktivace (kontrakce). Na tomto procesu se zásadním způsobem podílí skupina glykoproteinových receptorů ze skupiny integrinů, jež jsou umístěny na povrchu trombocytů. Hlavními receptory, umožňujícími prostřednictvím von Willebrandova faktoru adhezi trombocytů k subendoteliálním vrstvám, jsou receptory Ib; cílovými receptory zodpovědnými za agregaci jsou glykoproteinové receptory IIb/IIIa. Na procesu adheze i agregace destiček se podílejí i další glykoproteinové receptory ze skupiny integrinů: Ia/IIa, Ic/IIa, receptor fibronectinový a vitronectinový. Po aktivaci trombocytu dochází ke konformační přeměně receptorů IIb/IIIa a k agregaci trombocytů; trombin štěpí fibrinogen na fibrin s následným vytvořením fibrinové sítě a zároveň je mohutným aktivátorem koagulace. Při déle trvající trombóze, neúspěšnosti spontánní nebo farmakologické fibrinolýzy anebo mechanického rozrušení trombu, dochází ke stabilizaci fibrinu. Mezi nejsilnější aktivátory destiček patří kromě ateromatózních hmot plátu i katecholaminy a trombin. K dalším hlavním aktivátorům trombocytů patří mimo jiné adenosindifosfát (ADP), serotonin a tromboxan A<sub>2</sub>. V časně fázi vzniká trombus bohatý na destičky a fibrin a zároveň chudý na další krevní elementy – bílý trombus, později při vychytání dalších krevních elementů (především červených krvinek) do fibrinové sítě dochází ke vzniku smíšeného červeného trombu. V případě pokračující koronární trombózy pak

dochází k úplnému nebo téměř úplnému uzavěru koronární tepny s průvodními klinickými příznaky.

## ISCHEMICKÝ PRECONDITIONING

Ischemický preconditioning je termín, který nemá odpovídající český výraz, ale dá se vysvětlit jako „připravenost“ myokardu na ischemii. Poprvé ho popsali Murry a spol.<sup>(14)</sup> v roce 1986. Následně bylo dokladováno, že tento stav dokáže významně redukovat rozsah infarktu myokardu na 10–20%. Nejvíce zastánců má hypotéza ischemického preconditioningu pomocí aktivace adenosinového receptoru A1, který následně přes aktivaci fosfolipázy C aktivuje protein kinázu C.<sup>(15)</sup> Předpokládá se, že kardioprotektivní účinek aktivované protein kinázy C je způsoben otevřením mitochondriálních draslíkových kanálů závislých na adenosintrifosfátu (ATP). Takto spuštěná kardioprotekce odeznívá během několika hodin, ale je zajímavé, že se znovu objevuje za 24–48 hodin. Tento stav je nazýván „druhým oknem“ (second window) ischemického preconditioningu.<sup>(16)</sup> V klinické praxi jsou tyto poznatky často využívány při kardiochirurgických bypassových operacích na otevřeném srdci. Podobně je tento stav popsán i u intervenčních výkonů na koronárních tepnách, ale vzhledem k rychlosti intervenční revaskularizace se v běžné praxi neuplatňuje.

## ISCHEMIE A REPERFUZNÍ POŠKOZENÍ

Na molekulární úrovni jsou známy následující hlavní faktory způsobující ischemii a reperfuze poškození:

1. deplece intracelulárního obsahu ATP, jako volně využitelné energie, která je nezbytná k udržení intracelulární homeostázy,
2. buněčný „Ca<sup>2+</sup> overload“ (přeplnění vápníkovými ionty) aktivující „calpain“, a tím narušující buněčnou membránu,
3. tvorba volných kyslíkových a hydroxyradikálů, které se spolupodílejí na omrácení myokardu (myocardial stunning) po atace ischemie nebo jsou součástí reperfuze poškození,
4. noradrenalin jako zástupce katecholaminů, který je po ischemickém stimulu vyplavován z presynaptických vesikul a je mohutným stimulans adrenoceptorů alfa a beta; způsobuje vazokonstrikci a zvýšenou spotřebu kyslíku myokardem. Tento účinek je zjevný na epikardiálně uložených koronárních tepnách, ale zároveň může mít i opačný účinek vasodilatační na tepnách uložených intramyokardiálně zvýšením tvorby adenosinu,
5. porucha mikrocirkulace, která může vzniknout i po krátké epizodě ischemie a je provázána nehomogenní perfúzí myokardu.<sup>(16)</sup>

Posledně uvedený stav, který v praxi pozorujeme jako zpomalené nebo v horším případě žádné plnění periferních tepen, nazýváme „slow-flow“, resp. „no-reflow“ fenomén a podílí se na něm poškození myokardiálních buněk, trombotické mikroembolizace, adheze leukocytů a vasospasmus. Jsou známy další faktory, které se pravděpodobně podílejí na ischemickém a reperfuze poškození (aktivace adhezivních molekul, endotelin a apoptóza), u kterých však přesný mechanismus působení dosud nebyl objasněn.<sup>(17–19)</sup>

## NEKRÓZA MYOKARDU

Nekróza neboli odumření myokardiálních buněk je základní charakteristikou infarktu myokardu. Smrt buněk myokardu je na rozdíl od apoptózy spouštěna nedostatečnou tvorbou energie a je provázána poruchou energeticky vysoce náročné funkce Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, ATPázy a Ca<sup>2+</sup> ATPázy. Výsledkem je přesun vody po koncentračním spádu do intracelulárního prostoru s ireverzibilní rupturou buněčných membrán a buněčnou smrtí. Již při 90% snížení obsahu intracelulárního ATP dochází k ireverzibilnímu poškození buněk s vyplavením tzv. kardiospecifických enzymů do krevního oběhu.

V roce 1980 zdokumentoval při koronarografii DeWood<sup>(20)</sup> přítomnost okluzivního trombu v koronární tepně jako příčinu AIM. V experimentu na psu byla prokázána myokardiální nekróza, a tedy odumření myokardiálních buněk již za 15 minut po podvazu koronární tepny. Toto odumírání začíná v subendokardiální oblasti, která je nejvíce vzdálena od magistralního koronárního řečiště, probíhajícího epikardiálně, a má zároveň nejméně kolaterál; šíří se postupně k povrchu k subepikardiální vrstvě. Po úspěšné rekanalizaci tepny a obnovení koronárního průtoku je pak logicky zachráněna nejdříve subepikardiální oblast a teprve poté oblast subendokardiální. Interval od vzniku koronární okluze do reperfuze,<sup>(21,22)</sup> rozsah kolaterálního oběhu,<sup>(23)</sup> spotřeba kyslíku v myokardu a ischemický preconditioning jsou hlavními faktory ovlivňujícími rozsah myokardiální nekrózy. Je tedy zřejmé, že z těchto faktorů je adekvátní léčbou akutně ovlivnitelný pouze faktor časový.<sup>(24)</sup> Postup nekrózy od endokardu k epikardu a od centra povodí infarktové tepny k její periferii trvá 4–12 hodin (většinou kolem 6 hodin, výjimečně až 24 hodin). Makroskopicky je myokardiální nekróza zjevná až po šest hodin trvající ischemii, mikroskopické změny vznikají již zhruba po 30 minutách.

Nejvýraznějším stimulem pro rozvoj kolaterálního řečiště je obecně ischemie zásobené tkáně, ale jedná se o proces dlouhodobý, trvající minimálně několik dnů až týdnů. Přítomnost hemodynamické stenózy před vznikem AIM tak může paradoxně být pro rozsah myokardiální nekrózy prospěšnou; platí, že čím větší je tlakový gradient před stenózou a za ní, tím silněji je stimulováno otevření preformovaných kolaterál.<sup>(25)</sup> Sporadicky se tak setkáváme s angiografickým nálezem asymptomaticky uzavřené koronární tepny, jejíž povodí je dobře zásobeno z homokolaterál nebo z heterokolaterál u nemocných bez prodělaného infarktu myokardu (IM) a s normální systolickou funkcí levé srdeční komory.

## HLAVNÍ RIZIKOVÁ SKÓRE VYUŽITELNÁ PRO PRAXI

### 1. Klasifikace TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction Score

Starší klasifikace využívající ke stanovení jednoletého kombinovaného rizika úmrtí/infarkt myokardu/urgentní revaskularizace sedm rizikových faktorů:

- vyšší věk ≥ 65 let,
- ≥ tři klasické rizikové faktory ischemické choroby srdeční,
- známá přítomnost stenózy >50 % podle angiografie,
- denivelace ST,
- dvě nebo více atak anginy pectoris ≤ 24 hod.,

- používání kyseliny acetylsalicylové v průběhu posledních sedmi dnů,
- zvýšení kardiospecifických markerů (troponin a/nebo CK-MB),
- Přítomnost 3–5 rizikových faktorů značí středně vysoké riziko, které odděluje nemocné s rizikem nízkým a vysokým.

## 2. Klasifikace GRACE – Global Registry of Acute Cardiac Events Score

Novější klasifikace stanovující šestiměsíční riziko úmrtí nebo kombinace úmrtí a infarktu myokardu nemocného při přijetí a navíc také při propuštění na základě následujících faktorů:

### a) Při přijetí

- věk
- tepová frekvence
- systolický krevní tlak
- hodnota sérového kreatininu
- přítomnost levostranného srdečního selhání podle Killipovy klasifikace

### b) Při propuštění

- věk
- tepová frekvence
- systolický krevní tlak
- hodnota sérového kreatininu
- srdeční selhání
- provedení PCI za hospitalizace
- provedení bypassové operace za hospitalizace
- infarkt myokardu v minulosti
- deprese segmentu ST
- zvýšení kardiospecifických markerů

Tato riziková stratifikace je volně dostupná na webových stránkách [www.outcomes.org/grace](http://www.outcomes.org/grace).

## SPECIFIKA LÉČBY V ČESKÉ REPUBLICE V POROVNÁNÍ S EVROPSKÝMI PRACOVÍŠTI

Česká republika se systémem katetrizační léčby nemocných řadí mezi velmi rozvinuté země, a ještě výraznější postavení má v léčbě akutního koronárního syndromu. Především pro nemocné akutně nejvíce ohrožené, tzn. s diagnózou STEMI, indikované k reperfuční léčbě, je zde vytvořena unikátní síť katetrizačních laboratoří s nonstop provozem, poskytujících primární perkutánní koronární intervenci (PCI) prakticky pro celou populaci. Tento program však velmi dobře slouží také nemocným s akutním koronárním syndromem (AKS) bez elevací úseku ST. Důležitou skutečností je také to, že s výjimkou jediného, jde o tzv. „high-volume centra“ – tzn. centra zkušená, provádějící více než 400 koronárních intervencí ročně.

Z analýzy probíhajícího evropského registru PCI (European Heart Survey – PCI Registry), ve kterém ČR zastupuje univerzitní katetrizační laboratoř, vyplývají některé zajímavé rozdíly, které je v tuto chvíli možné uvést pouze jako relativní údaje. Přestože jsou údaje v následujícím textu zobecněny, je nutné brát v potaz omezený počet pracovišť:

### 1. PCI u nemocných s akutním koronárním syndromem

- Nemocní s akutním koronárním syndromem léčeným PCI tvoří v České republice dvě třetiny

všech provedených koronárních intervencí ve srovnání s méně než jednou polovinou v Evropě.

- Časový interval od vzniku obtíží po PCI je o 50 % kratší v naší republice než v Evropě.

### 2. Přítomnost klinických rizikových faktorů

- Nemocní v ČR jsou významně starší, s tím jistě souvisí i vyšší zastoupení žen, mají ve více případech diabetes mellitus a renální insuficienci a jsou častěji po proběhlé cévní mozkové příhodě. Naopak nemocní, u kterých byla provedena PCI na ostatních evropských pracovištích, častěji kouří, mají anamnézu proběhlého IM, revaskularizace, srdečního selhání a známé hyperlipoproteinemie.

### 3. Podání blokátorů glykoproteinových receptorů destiček IIb/IIIa

- Toto porovnání vychází velmi nepříznivě pro ČR s více než pětinasobným absolutním rozdílem.

### 4. Angiografické nálezy

- Onemocněním více koronárních tepen byly postiženy přes dvě třetiny nemocných v České republice a méně než jedna polovina v Evropě.
- PCI na více tepnách v jedné době však bylo provedeno dvakrát častěji v Evropě.

## ZÁVĚR

Poznatky o patofyziologii akutního koronárního syndromu se neustále vyvíjejí a slouží ke stále přesnější rizikové stratifikaci nemocných, v níž je kladen důraz na kombinaci rizik klinických a laboratorních.

Česká republika patří celosvětově k zemím s nejlepším systémem akutní péče o nemocné s akutním koronárním syndromem, nezbytnou nutností k udržení tohoto trendu však je aplikace nejnovějších poznatků z oblasti diagnostiky i léčby do denní praxe.

## LITERATURA

1. Al-Obaidi MK, Stubbs PJ, Collinson P, et al. Elevated homocysteine levels are associated with increased ischemic myocardial injury in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1217–22.
2. Bayes-Genis A, Conover ChA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1022–9.
3. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:358–62.
4. Fukuda D, Kawarabayashi T, Tanaka A, et al. Lesion characteristics of acute myocardial infarction: an investigation with intravascular ultrasound. *Heart* 2001;85:402–6.
5. Ojio S, Takasu H, Tanaka T, et al. Considerable time from the onset of plaque rupture and/or thrombi until the onset of acute myocardial infarction in humans. Coronary angiographic findings within 1 week before the onset of infarction. *Circulation* 2000;102:2063–9.
6. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995; 57:133–6.
7. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel Ch, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:1336–42.

8. Hillis GS, Terregino C, Taggart P, et al. Elevated soluble P-selectin levels are associated with an increased risk of early adverse events in patients with presumed myocardial ischemia. *Am Heart J* 2002;143:235–41.
9. Gurbel PA, Serebruany VL. Adhesion molecules, platelet activation, and cardiovascular risk. *Am Heart J* 2002; 143:196–8.
10. Malik I, Danesh J, Whincup P, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001;358: 971–5.
11. Furman JI, Barnard MR, Krueger LA, et al. Circulating monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 1002–6.
12. Davies M, Thomas A, Knapman P, et al. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering from sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986;73:418–27.
13. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: Dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. *Circulation* 1985;71:699–708.
14. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–36.
15. Cohen MV, Downey JM. Ischemic preconditioning: description, mechanism and significance. In: *Heart Physiology and Pathophysiology*. 4th ed. San Diego: Academic Press, 2001:867–85.
16. Kitakaze M, Hori M. Cellular mechanisms of cardioprotection. In: *Heart Physiology and Pathophysiology*. 4th ed. San Diego: Academic Press, 2001:853–66.
17. Fox KA. Reperfusion injury: laboratory phenomenon or clinical reality? *Cardiovasc Research* 1992;26:656–9.
18. Morishima I, Sone T, Okumura KM, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 1202–9.
19. Iwakura K, Ito H, Kawano S, et al. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:472–7.
20. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897–902.
21. The GUSTO Angiographic Investigators. The effect of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615–22.
22. Brodie BR, Stone GW, Morice M-C, et al. Importance of time to reperfusion on outcomes with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (results from the Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trial). *Am J Cardiol* 2001;88:1085–90.
23. Charney R, Cohen M. Effect of coronary collaterals on limiting myocardial ischemia and infarct size. *Clin Cardiol* 1995;21:19–24.
24. Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival: should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989;79:441–4.
25. Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, et al. Factors influencing infarct size following coronary artery occlusion. *Circulation* 1971;43:67–82.

---

*Došlo do redakce 10. 10. 2008*

*Přijato k otištění 20. 10. 2008*