

Koincidence ischemické cévní mozkové příhody a akutního infarktu myokardu – dvě kazuistiky

MUDr. Lubomír Jurák, Ph.D.^{1,2,3}, doc. MUDr. Vladimír Beneš, Ph.D. III⁴, MUDr. Jan Dienelt⁵,
prof. MUDr. Petr Suchomel, Ph.D.¹

¹Neurochirurgické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Liberec

²Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

³Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita v Liberci

⁴Neurochirurgická klinika dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁵Neurologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Liberec

Koincidence ischemické cévní mozkové příhody a akutního infarktu myokardu není častá, ale ani vzácná. Předkládáme dvě kazuistiky pacientů přijatých do nemocnice pro ischemickou cévní mozkovou příhodu, u kterých za hospitalizace došlo ke vzniku akutního infarktu myokardu s rozdílným finálním výsledkem.

66letá žena byla přijata do nemocnice pro příznaky cévní mozkové příhody v podobě těžké monoparézy levé horní končetiny, centrální parézy levého faciální nervu a dysartrie. Po podání intravenózní trombolýzy došlo k postupnému zlepšení stavu pacientky. Druhého dne se u pacientky objevily stenokardie, opocení, hypotenze, bradykardie a byla stanovena diagnóza akutního infarktu myokardu přední stěny. Po provedení perkutánní koronární intervence došlo ke kompletní regresi pacientčinych potíží. Po celkové sedmidenní hospitalizaci byla pacientka propuštěna s lehkou reziduální parézou dvou prstů levé horní končetiny bez srdečních potíží. 69letý muž byl přijat do nemocnice pro příznaky cévní mozkové příhody v podobě somnolence, levostranné hemiplegie a hemihypestézie, centrální parézy levého faciálního nervu, parézy pohledu vlevo, neglect syndromu vlevo a těžké dysartrie. Po podání intravenózní trombolýzy a provedení mechanické trombembolektomie došlo k postupnému zlepšení stavu pacienta. Druhého dne se u pacienta objevily bolesti v epigastriu a byla stanovena diagnóza akutního infarktu myokardu spodní stěny. Po provedení perkutánní koronární intervence došlo k parciální regresi pacientových potíží. Po dvou dnech od kardiologické intervence došlo u pacienta k náhlé srdeční zástavě s neúspěšnou kardiopulmonální resuscitací.

Akutní infarkt myokardu komplikující ischemickou cévní mozkovou příhodu přináší pacientům zvýšení morbidit a mortality i přes jeho adekvátní a včasnou diagnostiku a terapii.

Klíčová slova: ischemická cévní mozková příhoda, akutní infarkt myokardu, intravenózní trombolýza, mechanická trombembolektomie, koronarografie, perkutánní koronární intervence.

Coincidence of ischemic stroke and acute myocardial infarction – two case reports

Coincidence of ischemic stroke and acute myocardial infarction is not common, but neither it is rare. We present two case reports of patients admitted to hospital for ischemic stroke who have developed acute myocardial infarction with different final outcomes. A 66-year-old woman was admitted to the hospital for symptoms of stroke in the form of severe monoparesis of left upper limb, central left facial nerve paresis, and dysarthria. There was a gradual improvement in the patient's condition after intravenous thrombolysis was administered. The next day, the patient developed stenocardia, sweating, hypotension, and bradycardia and was diagnosed with an acute anterior wall myocardial infarction. Following percutaneous coronary intervention, the patient's symptoms completely regressed. After a total seven-day hospitalization, the patient was released with a mild residual paresis of two fingers of left upper limb without any heart problems.

A 69-year-old man was admitted to hospital for symptoms of stroke in the form of somnolence, left-sided hemiplegia and hemihypesthesia, central paresis of the left facial nerve, paresis of the gaze left, neglect of the left-sided syndrome and severe



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Lubomír Jurák, Ph.D., lubomir.jurak@nemlib.cz
Neurochirurgické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s.
Husova 357/10, 460 63 Liberec

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(3):252-256

Článek přijat redakcí: 6. 12. 2020

Článek přijat k publikaci: 25. 1. 2021

dysarthria. Following intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy, the patient gradually improved. The next day, the patient developed epigastric pain and was diagnosed with acute myocardial infarction of the lower wall. After percutaneous coronary intervention, the patient's problems were partially regressed. Two days after the cardiac intervention, the patient went into sudden cardiac arrest with unsuccessful cardiopulmonary resuscitation.

Acute myocardial infarction complicating ischemic stroke causes increase in patients' morbidity and mortality despite adequate and timely diagnosis and therapy.

Key words: ischemic stroke, acute myocardial infarction, intravenous thrombolysis, mechanical thrombectomy, coronarography, percutaneous coronary intervention.

Úvod

Srdeční komplikace se podílejí na velkém procentu předčasné smrti u pacientů s nitrolebním krvácením, nicméně jejich souvislost s úmrtností za hospitalizace pro akutní ischemickou cévní mozkovou příhodu (iCMP) je mnohem méně prostudována (Alqahtani et al., 2017).

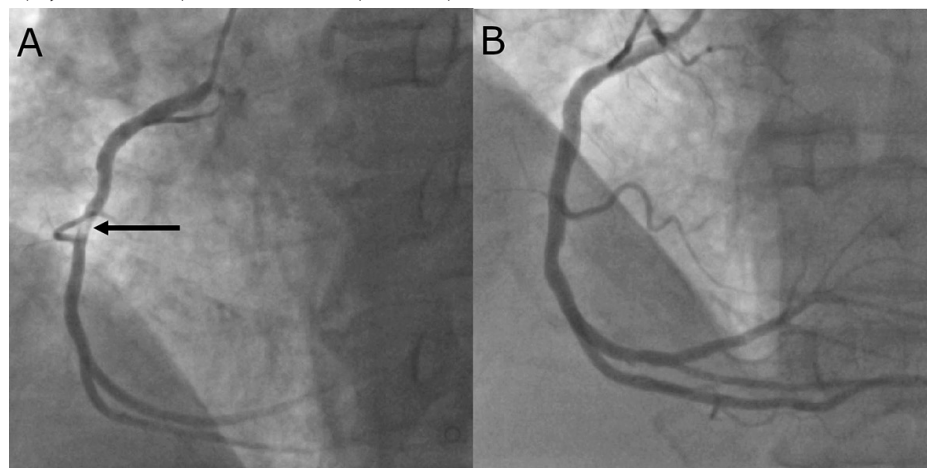
Z pacientů hospitalizovaných pro iCMP prodělalo 1,6–2,3 % po dobu pobytu v nemocnici akutní infarkt myokardu (AIM) (Liao et al., 2009; Micheli et al., 2012; Seifi et al., 2014; Alqahtani et al., 2017).

Předkládáme dvě kazuistiky pacientů přijatých do nemocnice pro ischemickou cévní mozkovou příhodu, u kterých za hospitalizace došlo ke vzniku AIM s rozdílným finálním výsledkem. Dále uvádíme základní fakta o koincidenci iCMP a AIM z dostupných literárních zdrojů.

Kazuistika 1

66letá žena byla přijata do nemocnice pro příznaky cévní mozkové příhody v podobě těžké parézy levé horní končetiny (LHK), centrální parézy levého faciálního nervu a dysartrie – hodnota National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) byla 7. V osobní anamnéze měla arteriální hypertenzi. Počítačová tomografie (CT) mozku byla bez akutní patologie. Dle CT angiografie byla zjištěna nevýznamná 30% stenóza pravé vnitřní karotické tepny. Po podání 70 mg intravenózní trombolýzy (IVT) – čas od příjezdu do nemocnice po podání IVT (Door-to-Needle Time, DNT) byl 34 minut – došlo k postupnému zlepšení stavu pacientky, NIHSS 1. Na vstupním elektrokardiografickém vyšetření (EKG) byl sinusový rytmus bez známek ischemie myokardu. Vstupní odběr na hladinu troponinu nebyl proveden. Příčina iCMP nebyla primárně zjištěna, proto byla klasifikována jako trial of ORG 10172 in

Obr. 1. Koronarografie, koronární projekce. A: Uzávěr ramus interventricularis anterior levé koronární tepny (označeno šipkou). B: Obnovení perfuze v povodí ramus interventricularis anterior



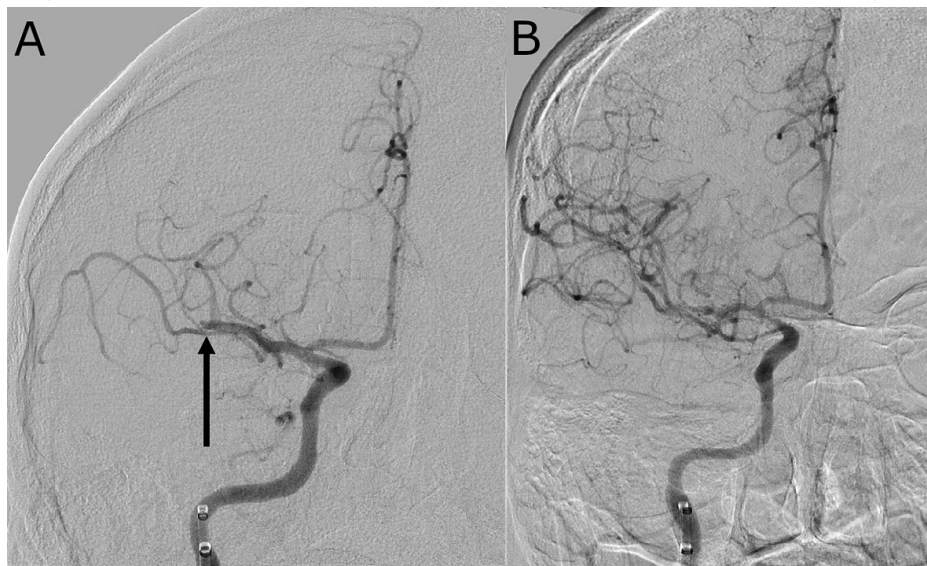
acute stroke treatment (TOAST) 5. Druhého dne se u pacientky objevily stenokardie, opocení, hypotenze, bradykardie. Na EKG byly zachyceny elevace ST úseku ve svodech I, aVL a V1–5. Hodnota troponinu T byla 5 766 ng/l. Byla stanovena diagnóza akutního infarktu myokardu přední stěny. Kontrolní CT mozku ukázalo menší ischemii v pravém parietálním laloku. Po provedení koronarografie se zjištěním uzavěru ramus interventricularis anterior levé koronární tepny (obr. 1A) a po obnovení perfuze (obr. 1B) pomocí perkutánní koronární intervence (PCI) s implantací stentu došlo ke kompletní regresi pacientčinych potíží. Za celou dobu pobytu pacientky na monitorovaném lůžku u ní nebyla zachycena žádná paroxysmální kardiální arytmie charakteru fibrilace či flutteru síní. Echokardiografické vyšetření (transtorakální – TTE či transezofageální – TEE) s vyloučením perzistujícího otevřeného foramen ovale či trombu v levé síni a komoře nebylo za hospitalizace provedeno. Po celkové sedmidenní hospitalizaci byla pacientka propuštěna s lehkou reziduální parézou dvou prstů LHK bez srdečních potíží. Její tříměsíční modifikované Rankinovo skóre (mRS) mělo hodnotu 1. Měsíc po dimisi

bylo u pacientky provedeno TTE s nálezem těžké systolické dysfunkce nedilatované levé komory (LK) bez průkazu trombu. Kontrolní TTE za dalších 14 dní diagnostikovalo akinezi hrotu LK s trombem, což vedlo k finální změně klasifikace TOAST na hodnotu 2, i když nebylo možné vyloučit méně pravděpodobnou variantu vzniku trombu až po iCMP dle možných patofyziologických mechanismů. Po měsíční léčbě Warfarinem došlo dle TEE k vymizení nalezeného trombu.

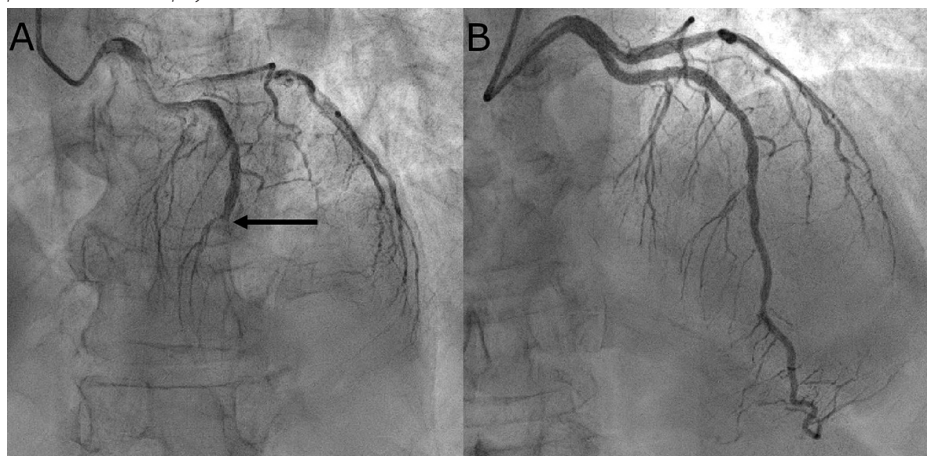
Kazuistika 2

69letý muž byl přijat do nemocnice pro příznaky cévní mozkové příhody v podobě somnolence, levostranné hemiplegie a hemihypestie, centrální parézy levého faciálního nervu, parézy pohledu vlevo, neglect syndromu vlevo a těžké dysartrie, NIHSS 19. V osobní anamnéze měl arteriální hypertenzi, dyslipidemii, vředovou chorobu gastroduodena a nikotinismus. Počítačová tomografie mozku byla bez akutní patologie. Dle CT angiografie byla zjištěna okluze pravé střední mozkové tepny v úseku M2. Po podání 80 mg intravenózní trombolýzy (DNT 13 minut) a provedení graficky úspěšné mechanické trombembolizace

Obr. 2. Digitální subtrakční angiografie mozku, koronární projekce. A: Okluze pravé střední mozkové tepny v úseku M2 (označeno šipkou), B: Obnovení perfuze v povodí pravé střední mozkové tepny



Obr. 3. Koronarografie, koronární projekce. A: 90 % stenóza pravé koronární tepny na podkladě tromboembolu (světlý defekt v náplni cévy kontrastem – označeno šipkou), B: Obnovení perfuze v povodí pravé koronární tepny



tomie (MTE) (obr. 2A–B) došlo k postupnému zlepšení stavu pacienta, NIHSS 2. Hodnota na škále modifikované léčby u mozkového infarktu (mTICI) byla 3. Čas od příjezdu do nemocnice po vpichu do třísla (Door-to-Groin Time = DGT) byl 56 minut a čas od příjezdu do nemocnice po zprůchodnění primárně uzavřené tepny (Door-to-Reperfusion Time = DRT) byl 100 minut. Na vstupním EKG byl sinusový rytmus bez známek ischemie myokardu. Vstupní odběr na hladinu troponinu nebyl proveden. Příčina iCMP byla klasifikována jako TOAST 5. Druhého dne se u pacienta objevily bolesti v epigastriu. Jiné příznaky negoval. Na EKG byly zachyceny elevace ST úseku ve svodech II, III, aVF i v hrudních svodech. Hodnota troponinu T byla 6517 ng/l. Byla stanovena diagnóza akutního infarktu myokardu spodní stěny. Navíc byl diagnostikován

atrioventrikulární blok (AVB) třetího stupně. Kontrolní CT mozku neukázalo žádnou akutní ischemii. Po provedení koronarografie se zjištěním 90% stenózy pravé koronární tepny (obr. 3A) a po obnovení perfuze (obr. 3B) pomocí PCI s implantací stentu došlo k parciální regresi pacientových potíží – bez stenokardií, menší dušnost. Na EKG stále přetrvávala AVB třetího stupně. Za celou dobu pobytu pacienta na monitorovaném lůžku u něj nebyla zachycena žádná paroxysmální kardiální arytmie charakteru fibrilace či flutteru síní. Echokardiografické vyšetření (TTE či TEE) s vyložením perzistujícího otevřeného foramen ovale či trombu v levé síni a komoře nebylo za hospitalizace provedeno. Vzhledem k tomu, že jsme nemohli stejně jako u pacienta v první kazuistice překlasifikovat TOAST na hodnotu 2, i když se to vzhledem ke klinické-

mu průběhu (prodělaný AIM) a nalezenému tromboembolu v pravé střední mozkové tepně nabízelo. Po dvou dnech od kardiologické intervence došlo u pacienta k náhlé srdeční zástavě s neúspěšnou kardiopulmonální resuscitací. Dle provedené zdravotní pitvy byla příčinou smrti srdeční tamponáda při trhlině zadní stěny levé komory.

Diskuze

Z pacientů hospitalizovaných pro iCMP prodělalo 1,6–2,3 % po dobu pobytu v nemocnici akutní infarkt myokardu (AIM) (Liao et al., 2009; Micheli et al., 2012; Seifi et al., 2014; Alqahtani et al., 2017).

Akutní infarkt myokardu u pacientů hospitalizovaných pro ischemickou cévní mozkovou příhodu byl v 79,5 % non STEMI (infarkt myokardu bez elevace ST úseku na EKG) a v 20,5 % STEMI (infarkt myokardu s elevací ST úseku na EKG) (Alqahtani et al., 2017). Oba naši popisovaní pacienti prodělali STEMI.

Jedna třetina pacientů s iCMP bez kardiální anamnézy měla více než 50% stenózu některé koronární tepny. U 3 % pacientů s iCMP bylo popsáno riziko vzniku AIM do jednoho roku od prodělané mrtvice (Gunnoo et al., 2016).

Většina pacientů s anamnézou prodělané CMP zemřela na srdeční onemocnění (Gunnoo et al., 2016). Hankey et al. uvedli přesnější formulaci – 41 % pacientů s anamnézou prodělané CMP zemřelo na srdeční onemocnění (Hankey et al., 2000). Liao et al. publikovali, že více než polovina (56,4%) pacientů s iCMP, kteří za hospitalizace prodělali AIM, zemřela do jednoho roku (Liao et al., 2009). Nemocniční mortalita byla 21,4% v případě pacientů s iCMP a AIM a 7,1 % v případě pacientů s iCMP bez AIM (Alqahtani et al., 2017). Mortalita pacientů s iCMP a AIM byla 22,65 %, zatímco v případě pacientů s iCMP bez AIM byla 5,31 % (Seifi et al., 2014). Čas od mrtvice do úmrtí pacientů s iCMP byl spočítán jako 32 dnů při prodělaném AIM a 103 dnů bez AIM (Seifi et al., 2014). Na prvního našeho pacienta neměl AIM (a ani iCMP) žádný zásadní trvalý zdravotní dopad (hodnota tříměsíčního mRS byla 1). V případě druhého pacienta došlo k jeho úmrtí tři dny po přijetí do nemocnice s iCMP a dva dny po vzniku AIM na podkladě srdeční tamponády při ruptuře infarktem poškozené srdeční stěny.

Co se patofyziologie vzniku AIM u pacientů po iCMP týče, byly popsány dvě hlavní varianty. Za prvé mohlo dojít ke vzniku trombotického uzávěru koronární tepny na podkladě ruptury, ulcerace či disekce aterosklerotického plátu. Za druhé se mohlo jednat o exacerbaci již probíhající nemoci koronárních tepen při zvýšené potřebě kyslíku či při snížení jeho dodávky do myokardu nebo postupný rozvoj stresem indukovaného poranění myokardu z důvodu autonomní dysregulace a přívalu katecholaminů spojeného s iCMP (Thygesen et al., 2012; Alqahtani et al., 2017), zejména v oblasti inzulárního kortexu (Kijpaisalratana, 2017; Seifi, 2014). Toto poškození mozku vedlo k narušení sympatiko-vagové rovnováhy s rozvojem srdečních arytmií a abnormálního pohybu srdeční stěny, což mohlo následně usnadnit vznik intrakardiálního trombu a jeho embolizaci do koronárních tepen (Akinseye et al., 2018).

Nejsilnějšími prediktory vzniku AIM u pacienta s iCMP byly vyšší věk, anamnéza nemoci koronárních tepen, chronická renální insuficience, podstoupení mechanické trombembolektomie v rámci terapie primární mrtvice, srdeční arytmie a poruchy srdečního vedení (Alqahtani et al., 2017). Faktory zvyšující pravděpodobnost vzniku AIM u pacienta s iCMP byly nezávisle na sobě anamnéza předchozího AIM, diabetes mellitus, tíže iCMP a choroby periferních cév (Liao et al., 2009). Naše první 66letá pacientka byla léčena pouze pro arteriální hypertenzi. Druhý 69letý pacient měl v osobní anamnéze rovněž arteriální hypertenzi, dále dyslipidemii, vředovou chorobu gastroduodena a nikotinismus. Ani jeden z našich pacientů neměl žádný z uvedených rizikových faktorů, nicméně druhý pacient byl zřetelně více nemocen.

Bylo zjištěno, že zvýšení koncentrace troponinu v séru koreluje se závažností iCMP v podobě vyšší hodnoty NIHSS (Chalela et al., 2004). Z toho důvodu bylo velice obtížné předjímat možné riziko vzniku AIM u pacientů s iCMP dle samotných hodnot troponinu.

První hodnoty troponinu u našich pacientů byly získány až v okamžiku podezření na AIM. Na našem pracovišti standardně při příjmu odběry na troponin neprovádíme.

V rámci diagnostiky koronární příhody je využíváno EKG a laboratorní stanovení specifických biomarkerů. Na 12svodovém EKG můžeme detekovat elevace či deprese ST úseku a inverzi vlny T jako nejtypičtější abnormality. Nicméně i čerstvě vzniklé srdeční arytmie mohou být spojeny s probíhajícím AIM (Thygesen et al., 2012). U obou našich pacientů byly na EKG zachyceny elevace ST úseků v několika svodech typických pro AIM přední, resp. spodní stěny. Sledovaných biomarkerů u pacientů s koronární příhodou je vícero, nicméně v akutní fázi zjišťujeme hlavně hodnotu troponinu, myokardiálního koenzymu kreatinkinázy (CK-MB) a myoglobinu. Největší výpovědní hodnota je kladena na troponin a jeho dva podtypy ve vysoce senzitivní variantě (hs-TNT nebo hs-TNI). Ke stanovení diagnózy AIM je nutné zjistit hodnotu troponinu nad 99. percentil normální referenční populace. Při negativní hodnotě troponinu, ale klinicky vysoce suspektních známkách AIM je doporučeno opakovat odběr troponinu za 3–6 hodin ke zhodnocení jeho dynamiky (Thygesen et al., 2012). Oba naši pacienti měli několikatisícové hodnoty hs-TNT jasně potvrzující probíhající AIM.

V případě současného výskytu AIM a prvotní iCMP byla dle mezinárodních doporučení jako terapie první volby stanovena kombinace podání IVT a provedení PCI (doporučení třídy IIa – je rozumné) (Powers et al., 2019). Pokud by se ale jednalo o opakovanou iCMP během prvních třech měsíců po předchozí iCMP, je podání IVT v terapii AIM a iCMP či samotné iCMP kontraindikováno (doporučení třídy III – může být škodlivé) (Powers et al., 2019). Na druhou stranu bylo publikováno, že podání IVT v terapii časné recidivy iCMP v prvních třech měsících po její předchozí aplikaci pro prvotní iCMP může

být bezpečné a stejně účinné jako samotné podání IVT v terapii iCMP (Sarmiento et al., 2019). Možné komplikace PCI byly zahrnuty alergická reakce na kontrastní látku, distální embolizace aterosklerotického plátu v koronární tepně či části pracovního zařízení, hematoma v místě vpichu do tepny, perforace, disekce či ruptura koronární tepny, nástřik kontrastu do myokardu či do perikardiálního vaku, trombóza zavedeného stentu (Chaurová, 2015; Giannini, 2018). Obě terapeutické metodiky, IVT a PCI, byly spojeny s rizikem intracerebrálního krvácení (Alqahtani et al. 2017) a systémovou embolizací rozpadlého trombu v LK (Sen et al. 2004).

Liao et al. zaznamenali více pacientů s AIM a s tím spojenou vyšší mortalitu v případech anamnézy podané intravenózní trombolýzy jako léčby primární iCMP než u pacientů bez podané IVT (Liao et al., 2009). Jako možné vysvětlení bylo zmíněno riziko sekundární embolizace preexistujících srdečních či koronárních embolů uvolněných do cirkulace díky efektu IVT (Sen et al., 2004). Oběma našim pacientům byla v rámci terapie iCMP podána IVT – první pacientka dostala 70 mg a druhý pacient 80 mg alteplázy.

AIM komplikující iCMP byl spojen s trojnásobným zvýšením úmrtnosti a 50% zvýšením délky pobytu v nemocnici a nákladů na péči oproti samotné iCMP. Invazivní hodnocení akutního infarktu myokardu v podobě koronarografie a jeho léčba ve smyslu perkutánní koronární intervence může vést ke zlepšení přežití u pacientů s akutním infarktem myokardu po ischemické cévní mozkové příhodě (Alqahtani et al., 2017).

Závěr

Akutní infarkt myokardu komplikující ischemickou cévní mozkovou příhodu přináší pacientům zvýšení morbidit a mortality i přes jeho adekvátní a včasnou diagnostiku a terapii.

LITERATURA

1. Akinseye OA, Shahreyar M, Heckle MR, Khouzam RN. Simultaneous acute cardio-cerebral infarction: is there a consensus for management? *Ann Transl Med.* 2018;6(1):7.
2. Alqahtani F, Aljohani S, Tarabishy A, et al. Incidence and Outcomes of Myocardial Infarction in Patients Admitted With Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2017;48(11):2931–2938.
3. Giannini F, Candilio L, Mitomo S, et al. A Practical Approach to

- the Management of Complications During Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(18):1797–1810.
4. Gunnoo T, Hasan N, Khan MS, et al. Quantifying the risk of heart disease following acute ischaemic stroke: a meta-analysis of over 50,000 participants. *BMJ Open.* 2016;6(1):e009535.
5. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the

- Perth Community Stroke Study. *Stroke.* 2000;31(9):2080–2086.
6. Chalela JA, Ezzeddine MA, Davis L, Warach S. Myocardial injury in acute stroke: a troponin I study. *Neurocrit Care.* 2004;1(3):343–346.
7. Chaurová M, Klimsa Z, Šimek P, et al. Ruptura koronární tepny s akutní tamponádou jako komplikace perkutánní koronární intervence. *Interv Akut Kardiolog.* 2015;14(2):4–86.

8. Kijpaisalratana N, Chutinet A, Suwanwela NC. Hyperacute Simultaneous Cardiocerebral Infarction: Rescuing the Brain or the Heart First? *Front Neurol.* 2017;8:664.
9. Liao J, O'Donnell MJ, Silver FL, et al. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. In-hospital myocardial infarction following acute ischaemic stroke: an observational study. *Eur J Neurol.* 2009;16(9):1035-1040.
10. Micheli S, Agnelli G, Caso V, et al. Acute myocardial infarction and heart failure in acute stroke patients: frequency and influence on clinical outcome. *J Neurol.* 2012;259(1):106-110.
11. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50(12):e344-e418.
12. Sarmiento RJC, Diestro JDB, Espiritu AI, San Jose MCZ. Safety and Efficacy of Repeated Thrombolysis with Alteplase in Early Recurrent Ischemic Stroke: A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(10):104290.
13. Seifi A, Carr K, Maltenfort M, et al. The incidence and risk factors of associated acute myocardial infarction (AMI) in acute cerebral ischemic (ACI) events in the United States. *PLoS One.* 2014;9(8):e105785.
14. Sen S, Laowatana S, Lima J, Oppenheimer SM. Risk factors for intracardiac thrombus in patients with recent ischaemic cerebrovascular events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(10):1421-1425.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction; Authors/Task Force Members Chairpersons. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(16):1581-1598.