

Pro-atriální natriuretický peptid u pacientů v sepsi, těžké sepsi a septickém šoku

Průcha M.¹, Zazula R.², Dubská L.¹, Sedláčková L.¹, Kavka B.³

¹Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

²Klinika anesteziologie a resuscitace, Thomayerova nemocnice, Praha

³Oddělení anesteziologie a resuscitace, Nemocnice Na Homolce, Praha

SOUHRN

Cíl: Stanovit koncentrace pro-atriálního natriuretického peptidu (pro-ANP) u pacientů v sepsi, těžké sepsi a septickém šoku. Zjistit diagnostickou a prognostickou významnost tohoto parametru u uvedených diagnóz. Zjistit korelace pro-ANP s dalšími parametry – interleukinem-6 (IL-6), interleukinem-8 (IL-8), interleukinem-10 (IL-10), prokalcitoninem (PCT), lipopolysacharid vázajícím proteinem (LBP), a fyziologickým skóre – APACHE II a SOFA.

Typ studie: Observační, prospektivní.

Název a sídla pracovišť: Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha, Anesteziologicko-resuscitační klinika, Thomayerova nemocnice, Praha, Anesteziologicko-resuscitační oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha.

Materiál a metody: Do studie bylo zařazeno 28 nemocných přijatých na anesteziologicko-resuscitační oddělení splňujících kritéria sepse (n = 6), těžké sepse (n = 7) a septického šoku (n = 15). Imunoluminometrickou metodou byla u nich měřena do 24 hodin po splnění diagnostických kritérií koncentrace pro-atriálního natriuretického peptidu, společně s dalšími parametry – IL-6, IL-8, IL-10, PCT, LBP. Po prvním měření následovala v intervalu 2–4 dnů další měření po celou dobu hospitalizace na anesteziologicko-resuscitačním oddělení. Jako kontrolní skupina bylo vyšetřeno 12 vzorků zdravých lidí. Hodnotili jsme vztah pro-ANP k jednotlivým diagnózám, prognostickou významnost pro-ANP pro konečný klinický výsledek (přežití vs smrt). Koncentrace pro-ANP jsme korelovali s dvěma skórovacími systémy – APACHE II a SOFA.

Výsledky: Nejistili jsme statisticky významné rozdíly středních hodnot pro-ANP u jednotlivých diagnóz – sepse, těžké sepse a septického šoku (průměry: 636,7 pmol/l, 628,9 pmol/l, respektive 752,7 pmol/l; mediány: 378,8 pmol/l, 204 pmol/l, resp. 595 pmol/l). Koncentrace pro-ANP ve skupině přeživších v den přijetí se významně nelišila proti skupině zemřelých (medián 396,4 pmol/l, respektive 816,8 pmol/l, p = 0,077). Zjistili jsme statisticky významný rozdíl mezi první a poslední hodnotou pro-ANP ve skupině zemřelých (medián 816,8, respektive 1254,4 pmol/l, p = 0,01). Ve skupině přeživších tento rozdíl nebyl statisticky významný. Při hodnocení predikce konečného klinického výsledku (přežití vs smrt) ve vztahu ke koncentraci pro-ANP byla při hodnotě cut off = 664 pmol/l (vstupní měření) senzitivita 41,7% a specifická 87,5%, plocha pod ROC křivkou byla 0,625. Při hodnotě cut-off = 503,4 pmol/l (poslední měření) byla senzitivita 83,3%, specifická 68,7%, plocha pod ROC křivkou byla 0,797. Zjistili jsme korelaci mezi hodnotami pro-ANP a klinickým skóre – APACHE II a SOFA ve skupině přeživších. Ve skupině zemřelých korelovala koncentrace pro-ANP pouze s APACHE II (r = 0,57, p < 0,0001). Korelaci jsme zjistili také ve skupině zemřelých mezi pro-ANP a prokalcitoninem. S dalšími měřeními parametry jsme korelaci pro-ANP neprokázali.

Závěr: Neprokázali jsme statisticky významný rozdíl koncentrace pro-ANP ve vztahu k jednotlivým diagnózám – sepse, těžká sepse a septický šok. Koncentrace pro-ANP v den přijetí u přeživších se statisticky významně nelišila od skupiny zemřelých. Ve skupině zemřelých byla koncentrace pro-ANP v den přijetí statisticky významně nižší než poslední naměřená hodnota. Jsou nutné další studie k objasnění významnosti pro-ANP jako diagnostického a/nebo prognostického parametru u pacientů se sepsí, těžkou sepsí a septickým šokem.

Klíčová slova: pro-atriální natriuretický peptid, sepse, diagnostika, prognóza.

SUMMARY

Průcha M., Zazula R., Dubská L., Sedláčková L., Kavka B.: Pro-atrial natriuretic peptide in patients with sepsis, severe sepsis and septic shock

Objective: To evaluate the concentration of pro-atrial natriuretic peptide in patients with sepsis, severe sepsis and septic shock. To assess the diagnostic and prognostic value of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (pro-ANP) levels with these diagnoses. To assess the correlation of pro-ANP levels with those of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), procalcitonin (PCT), lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and physiological scores – APACHE II and SOFA.

Design: Observational, prospective.

Setting: Department of Clinical Biochemistry, Hematology and Immunology, Hospital Na Homolce, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Thomayer's Hospital, Prague, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Hospital Na Homolce, Prague.

Material and Methods: Serum concentrations of pro-ANP were determined using the immunoluminometric assay in 28 patients admitted to the medical intensive care unit for sepsis (6), severe sepsis (7), and septic shock (15). Pro-ANP levels as well as those of PCT, IL-6, IL-8, IL-10 and LBP were measured on day 1 and during the course of their stay at the intensive care unit. The diagnostic and prognostic value of pro-ANP was compared with that of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) and SOFA score. Mid-regional pro-ANP was detected in serum using immunoluminometric assay (ILMA). Pro-ANP was also determined in 12 healthy adults.

Results: No significant differences of pro-ANP levels were found in patients with sepsis, severe sepsis and septic shock (385.3 pmol/l, 209 pmol/l and 888 pmol/l, respectively). On the day of admission, pro-ANP levels were not significantly different in survivors compared to non-survivors (median 396.4 pmol/l and 816.8 pmol/l, respectively, $p = 0.077$). In the group of non-survivors pro-ANP levels on the day of admission were significantly lower than pro-ANP levels taken on the last day of their stay on ICU median 816.8 and 1254.4 pmol/l, respectively, $p = 0.0108$).

In a receiver operating characteristic curve analysis for survival, the cut-off 664 pmol/l on the day of admission had a sensitivity of 41.7% and specificity of 87.5%. The area under the curve (AUC) for pro-ANP was 0.625. The cut-of value of 503.4 pmol/l on the last day of their stay was found to have a sensitivity of 83.3% and specificity of 68.7%. The area under the curve was 0.797.

We found the correlation between pro-ANP, SOFA and APACHE II score in survivors. In non-survivors only pro-ANP and APACHE II correlation was found. The correlation was determined between pro-ANP and procalcitonin in non-survivors ($r = 0.57$, $p < 0.0001$). No correlation was found between pro-ANP and IL-6, IL-8, IL-10 and LBP.

Conclusion: We did not find statistically significant differences of pro-ANP levels in patients with sepsis, severe sepsis and septic shock. Pro-ANP levels on the day of admission were not significantly different in survivors and non-survivors. In the group of non-survivors pro-ANP levels on the day of admission were significantly lower than the last pro-ANP levels. Further studies are necessary for the evaluation of pro-ANP as a diagnostic and/or prognostic parameter in patients with sepsis, severe sepsis and septic shock.

Key words: pro-atrial natriuretic peptide, sepsis, diagnostics, prognosis.

Úvod

Sepse představuje velice závažný medicínský a ekonomický problém [1]. Prevalence sepse v České republice u pacientů na anesteziologicko-resuscitačních odděleních je 34%, těžké sepse 17% [2, 3]. Sepse není jasně nozologicky definované onemocnění, je to komplex klinických syndromů s různým klinickým obrazem a laboratorními výsledky [3]. Na včasné a dostupné diagnostice závisí správné nasazení terapie včetně antibiotik. Cílem diagnostiky je proto nalézt takové parametry, které by umožnily:

1. včasnou diagnostiku sepse,
2. stratifikaci pacientů podle rizika nepříznivého průběhu.

Takové parametry pak umožní cílenou léčbu pacientů se sepsí s možností terapii usměrňovat nebo měnit.

Skupina natriuretických peptidů představuje rodinu proteinů, jejichž produkce je spojena mimo jiné s funkcí srdce. Představiteli jsou síňový natriuretický peptid (ANP), mozkový natriuretický peptid (BNP) a C (central nervous system) natriuretický peptid (CNP). Jejich zvýšená koncentrace je obecně spojována se srdečním selháním. Jsou secernovány v závislosti na zvýšení intravaskulárního objemu a intraventrikulárního tlaku. Za této situace jsou produkovány ANP i BNP s dalším vlivem na vylučování sodíku a vody ledvinami. Vyvolávají vazodilataci, navozují natriurézu. Jejich eliminace není vázána na ledviny ani játra, oba hormony jsou odstraňovány pomocí receptoru pro C-natriuretický peptid. Dalším mechanismem zodpovědným za jejich eliminaci je systém endopeptidázových enzymů [4, 5].

Zvýšené koncentrace cirkulujících natriuretických peptidů byly také zjištěny u kriticky nemocných se sepsí [6, 7, 8, 9]. Jejich zvýšená koncentrace je výrazem porušené funkce levé komory u těchto nemocných. Zatímco korelace pro-BNP a mortality pacientů se septickým šokem byla již popsána v některých studiích [7, 10], u ANP tento vztah nebyl dosud přesvědčivě prokázán. Byla popsána korelace ANP s IL-6 a také prognostický význam pro-ANP u pacientů v sepsi. Cílem naší studie bylo zjistit význam pro-ANP pro stanovení diagnózy sepse, těžké sepse a septického šoku,

jeho prognostický význam, popř. jeho korelace s dalšími cytokiny zúčastněnými v patogenezi sepse.

Soubor a metody

Do prospektivní pilotní studie bylo zařazeno celkem 28 pacientů na dvou anesteziologicko-resuscitačních odděleních. K provedení studie byl vyžádán souhlas příslušných etických komisí. Do studie byli zařazeni pacienti do 48 hodin po splnění kritérií sepse, těžké sepse a septického šoku. Vylučovacími kritérii bylo maligní onemocnění, respektive jeho léčba radio- nebo chemoterapií během posledních 3 měsíců, pacienti s anamnézou kardiálního selhání. Při přijetí splňovalo podle konsenzuální konference [11] kritéria diagnózy sepse 6 pacientů, kritéria těžké sepse 7 pacientů a kritéria septického šoku 15 pacientů (tab. 1). Po vstupním vyšetření následovala u všech pacientů opakovaná vyšetření ve 3–5denních intervalech. Celkem bylo provedeno 137 měření. Z celkového počtu 137 měření byla diagnóza sepse u 32 stanovení, těžké sepse u 10 stanovení, septického šoku u 67 stanovení. U 28 stanovení byl stav hodnocen jako přítomnost lokalizované infekce bez známek sepse.

Table 1. Definition of sepsis, severe sepsis and septic shock

Sepsis (2 and more criteria)	Alterations of temperature Tachycardia Tachypnoe Alteration of leucocytes number
Severe sepsis	Organ dysfunction (2 and more organs)
Septic shock	Hypotension induction by sepsis despite adequate infusion therapy and hypoperfusion of organs

Klinické a laboratorní vyšetření

U každého pacienta byla vyhodnocena: demografická data, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II skóre, SOFA skóre, lokalizace infekce, konečný klinický výsledek. Klinickou charakteristiku pacientů uvádí tabulka 2.

Table 2. Clinical diagnosis of the patients

Diagnosis	Site of infection	Microbiological details	Number of patients
Respiratory	Lung Pneumonia	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (4) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (4) <i>Staphylococcus aureus</i> (3) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (2) <i>Escherichia coli</i> (2)	15
Abdominal	GIT, liver, pancreas Urinary tract infection	<i>Escherichia coli</i> (3) <i>Enterococcus faecium</i> (3) <i>Candida species</i> (2)	8
Cardiovascular	Myocardial infarction Ischaemic stroke	<i>Staphylococcus aureus</i> (3) other infections (2)	5

Absolute number of patients 28

Laboratorní analýzy – ke stanovení pro-ANP byla použita imunoluminometrická metoda s použitím komerčního kitu (B.R.A.H.M.S. Seristra LIA).

Z odebraného vzorku krve bylo separováno sérum, v něm pak měřena koncentrace pro-ANP (senzitivita metody 4,4 pmol/l, funkční senzitivita 20 pmol/l (20% CV)). Kromě toho byly paralelně měřeny koncentrace interleukinu-6 (IL-6), interleukinu-8 (IL-8), interleukinu-10 (IL-10), prokalcitoninu (PCT), lipopolysacharid vázajícího proteinu (LBP) v séru. K měření těchto parametrů byla použita chemiluminiscenční metoda s použitím komerčních kitů fy DPC, přístroj Immulite 2000.

Jako kontrolní skupina pro měření koncentrace pro-ANP bylo vyšetřeno 12 dospělých zdravých osob ve věku 23–52 let.

Pro statistické zhodnocení byl použit software MedCalc (Belgie). Výsledky vyjádřeny jako průměr, směrodatná odchylka, medián, minimální a maximální hodnoty. Normalita sledovaných veličin byla testována Kolmogorov-Smirnovovým testem. K hodnocení rozdílů mezi prvními a posledními naměřenými hodnotami u téhož pacienta byl použit párový t-test. Korelace mezi testovanými parametry u daných diagnóz byla hodnocena Spearmanovým korelačním koeficientem. Diference mezi průměry byla testována t-testem. Za statisticky významné bylo považováno $p < 0,05$.

Výsledky

Koncentrace pro-ANP u všech skupin pacientů (sepsis, těžká sepsis, septický šok), byly statisticky významně vyšší ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých (průměr 50,9 pmol/l, SD 9,6 pmol/l). Průměrná koncentrace pro-ANP u pacientů se sepsí při vstupním vyšetření byla 632,4 pmol/l, s těžkou sepsí 663,8 pmol/l, septickým šokem 896,1 pmol/l. Mezi průměry nebyl statisticky významný rozdíl. Nejistili jsme statisticky významný rozdíl koncentrace pro-ANP mezi skupinou pacientů se sepsí, těžkou sepsí a septickým šokem při vyhodnocení všech 137 měření (obr. 1). Statisticky významný rozdíl jsme zjistili při

srovnání koncentrace pro-ANP u pacientů s lokalizovanou infekcí proti pacientům se septickým šokem ($p = 0,01$). Statisticky významně se lišily hodnoty pro-ANP mezi skupinou zemřelých a přeživších (medián 662 pmol/l, min. 126, max. 2568 pmol/l, respektive 415,3 pmol/l, min. 70, max. 2200 pmol/l).

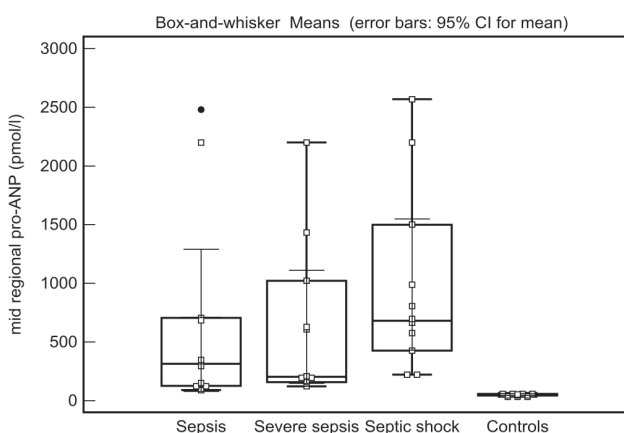


Fig. 1. Pro-ANP levels in patients with sepsis, severe sepsis, septic shock and healthy controls

Koncentrace pro-ANP při vstupním měření ve skupině přeživších se statisticky významně nelišila od skupiny zemřelých (medián 396,4 pmol/l, resp. 816,8 pmol/l, $p = 0,077$). Koncentrace pro-ANP při prvním měření ve skupině přeživších pacientů se statisticky významně nelišila od hodnoty poslední; 396,4, respektive 426,4 pmol/l, $p = 0,71$. Naproti tomu ve skupině zemřelých se první naměřená hodnota pro-ANP statisticky významně lišila od hodnoty poslední (medián 816,8, respektive 1254,4 pmol/l, $p = 0,0108$).

Schopnost predikce klinického výsledku (přežití vs smrt) podle koncentrace pro-ANP jsme hodnotili pro první a poslední změřenou hodnotu pro-ANP bez ohledu na diagnózu. Při hodnotě cut off pro-ANP 664 pmol/l při vstupním měření byla senzitivita 41,7% a specificita 87,5%, přičemž plocha pod ROC křivkou je 0,625 (obr. 2). Při hodnotě cut off pro-ANP 503,4 pmol/l při posledním měření byla senzitivita 83,3%, specificita 68,7%, přičemž plocha pod ROC křivkou byla 0,797.

Ve skupině přeživších nekorelovala koncentrace pro-ANP ani s jedním z ostatních měřených parametrů (IL-6, IL-8, IL-10, PCT, LBP). Ve skupině zemřelých jsme zjistili korelaci pro-ANP a prokalcitoninu ($r = 0,57$, $p < 0,0001$). Ve všech ostatních případech – s IL-6,8,10, LBP jsme korelaci neprokázali.

Při porovnání prvních a posledních hodnot pro-ANP ve skupině přeživších a zemřelých můžeme konstatovat, že zatímco ve skupině přeživších není patrný pozitivní nebo negativní trend naměřených hodnot, ve skupině zemřelých je patrný trend vzestupu koncentrace pro-ANP (obr. 3).

Pro-ANP koreloval ve skupině přeživších se SOFA skóre ($p = 0,03$), stejně tak s APACHE II skóre ($p = 0,003$). Ve skupině zemřelých koncentrace pro-ANP nekorelovala statisticky významně se SOFA skóre, s APACHE II byla korelace statisticky významná ($p = 0,01$).

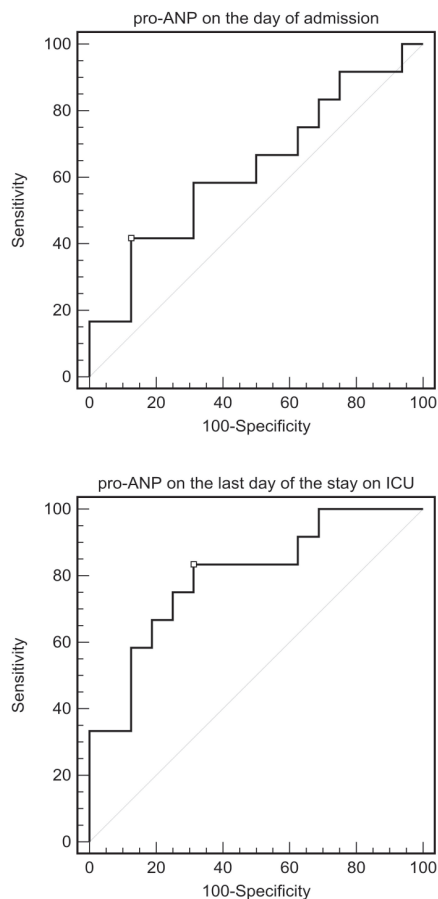


Fig. 2. ROC for ability of pro-ANP to outcome prediction on the day of admission and on the last day of the stay on ICU

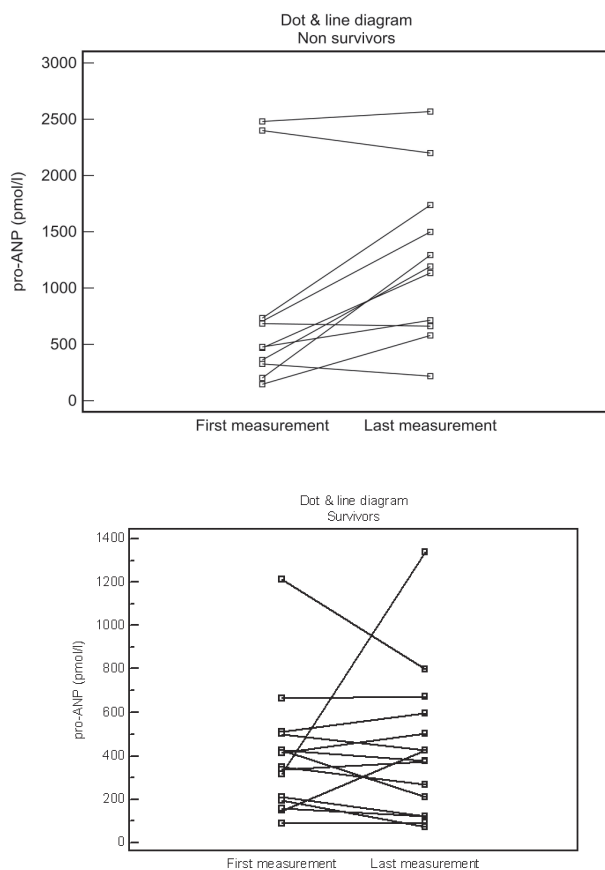


Fig. 3. Trends of pro-ANP in survivors and non survivors

Diskuse

Natriuretické peptidy jsou parametry s úzkým vztahem k poruchám srdeční funkce, respektive srdečního selhání. Jejich patofyziologická role u pacientů v těžké sepsi a septickém šoku dosud není dostatečně objasněna.

Porucha srdeční funkce je typická pro pacienty s těžkou sepsí a septickým šokem [12]. Jedním ze základních diagnostických cílů u pacientů se sepsí je nalézt takové parametry, které by dokázaly predikovat klinický výsledek – viz závěry konsenzuální konference [13].

V naší studii jsme nezjistili statisticky významný rozdíl v koncentraci pro-ANP ve skupině přeživších mezi první a poslední hodnotou. Naopak ve skupině zemřelých byl tento rozdíl statisticky významný. Na rozdíl od studie Morgenthalera et al. [14], jsme neprokázali statisticky významný rozdíl v prvním měření mezi skupinou přeživších a zemřelých. Senzitivita prvního stanovení pro-ANP v naší studii pro predikci konečného klinického výsledku byla nízká – 41,7%, specifická byla 87,5%. Poněkud lepší prognostickou významnost jsme zjistili pro poslední hodnoty pro-ANP – senzitivita 83,3%, specifická 68,7%.

Prokázali jsme korelaci pro-ANP s prokalcitoninem ve skupině zemřelých, korelační koeficient je však nízký ($r = 0,565$, $p < 0,0001$). Naopak proti závěrům studie Witthauta et al. [15] jsme neprokázali korelaci s dalšími zánětlivými cytokiny, které se účastní v patogenezi sepse, včetně IL-6.

Pokud se podíváme na časovou křivku provedených měření, ve skupině zemřelých je patrný trend zvýšení hodnot pro-ANP na rozdíl od skupiny přeživších.

V naší studii jsme zjistili významné zvýšení pro-ANP u pacientů v sepsi, těžké sepsi i septickém šoku ve srovnání s pacienty s lokalizovanou infekcí a zdravými kontrolami. Překvapivě vyšší hodnoty pro-ANP (ale bez statistické významnosti) jsme v naší sestavě našli u pacientů v sepsi ve srovnání s hodnotami pacientů s těžkou sepsí. Vysvětlením může být vysoký rozptyl hodnot ve skupině pacientů se sepsí. Neprokázali jsme tedy vztah výše koncentrace pro-ANP k závažnosti diagnózy jako ve studii Morgenthalera. Stejně negativně vyznělo hodnocení významu pro-ANP jako prognostického faktoru u pacientů s uvedenými diagnózami. Veliký rozptyl hodnot u všech diagnóz byl charakteristickým rysem v této studii. Přitom objektivizace stavu je dobrým způsobem dokumentována dvěma klinickými skóre, která byla u nemocných použita.

Limitujícím faktorem této studie je velikost souboru pacientů. Nutno říci, že zařazení dalších pacientů nebylo možné provést, protože výrobce stáhl soupravu z prodeje a dosud její prodej neobnovil.

Závěr

Neprokázali jsme statisticky významné rozdíly v koncentraci pro-ANP u pacientů se sepsí, těžkou sepsí a septickým šokem. Koncentrace pro-ANP u pře-

živších je statisticky významně nižší než u zemřelých. Jsou nutné další studie k objasnění užitečnosti pro-ANP jako diagnostického a/nebo prognostického parametru u pacientů se sepsí, těžkou sepsí a septickým šokem.

Literatura

1. **Argus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J. et al.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, p. 1303–1310.
2. **Hotchkiss, R. S., Karl, I. E.** The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, p. 138–150.
3. **Černý, V., Novák, I., Šrámek, V.** Prevalence těžké sepsise v České republice – prospektivní multicentrická jednodenní studie. *Anest. intenziv. Med.*, 2003, 14, p. 218–222.
4. **Patočka, J.** Natriuretické peptidy: 25 let historie. *Bull. ČSBMB*, 2005, 33, p. 48–52.
5. **Jabor, A.** Natriuretické peptidy. *Anest. neodklad. Péče*, 1999, 10, p. 147–150.
6. **Hoffmann, U., Brueckmann, M., Bertsch, T. et al.** Increased plasma levels of NT-proANP and NT-proBNP as markers of cardiac dysfunction in septic patients. *Clin. Lab.*, 2005, 51, p. 373–379.
7. **Ueda, S., Nishio, K., Akai, Y. et al.** Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock. *Shock*, 2006, 26, p. 134–139.
8. **Rudiger, A., Gasser, S., Fischler, M. et al.** Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock and acute heart failure. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 2140–2144.
9. **Hartemink, K. J., Groeneveld, A. B., de Grot, M. C. et al.** Alpha-atrial natriuretic peptide, cyclic guanosine monophosphate, and endothelin in plasma as markers of myocardial depression in human septic shock. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, p. 80–87.
10. **Castillo, J. R., Zagler, A., Carillo-Jimenez, R. et al.** Brain natriuretic peptide: a potential marker for mortality in septic shock. *Int. J. Infect. Dis.*, 2004, 8, p. 271–274.
11. **Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B. et al.** American College of Chest Physicians/Society of Critical Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of Innovative therapies in sepsis. *Chest*, 1992, 101, p. 1644–1655.
12. **Vincent, J.-L., Gris, P., Coffernils, M. et al.** Myocardial depression characterizes the fatal course of septic shock. *Surgery*, 1992, 111, p. 660–667.
13. **Lewy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C. et al.** 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.*, 2003, 29, p. 530–538.
14. **Morgenthaler, N. G., Struck, J., Crain, M. CH. et al.** Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit. Care*, 2005, 9, p. R37–R45.
15. **Witthaut, R., Busch, Ch., Frauenberger, P. et al.** Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis – associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med.*, 2003, 29, p. 1696–1702.

Do redakce došlo 22. 1. 2007.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Miroslav Průcha, Ph.D.

Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie

Nemocnice Na Homolce

Roentgenova 2

15130 Praha 5

e-mail: miroslav.prucha@homolka.cz

Errata

V čísle 4/2006 Klinické biochemie a metabolismu bylo v článku autorů Leníček M., Lukáš M., Budišová L., Jirsa M., Kovář J., Donoval R., Bortlík M., Vítek L. nazvaného „Určení stupně malabsorpce žlučových kyselin a vliv polymorfismů v promotoru genu *CYP7A1*“ (Klin. Biochem. Metab., 2006, 14 (35), p. 221–224) nesprávně uvedeno číslo grantu, kterým bylo provedení práce podpořeno. Místo uvedeného čísla grantu IGA MZ ČR GIGH 0670-00-3-846 mělo být správně uvedeno číslo IGA MZ ČR NR8963-3.