

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

I. interní klinika – kardiologická

Přednosta: prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA



## **Prognostické biomarkery u akutního infarktu myokardu**

Disertační práce

Obor: vnitřní nemoci

MUDr. Jan Přeček

Školitel: doc. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D., FESC

Olomouc 2017

**Čestné prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracoval samostatně pod vedením školitele doc. MUDr. Martina Hutyry, Ph.D., FESC, uvedl všechny použité literární a odborné zdroje a dodržoval zásady vědecké etiky.

V Olomouci dne 15. 6. 2017

MUDr. Jan Přechek

### **Poděkování:**

Děkuji svému školiteli doc. MUDr. Martinu Hutyrovi, Ph.D., FESC za pečlivé vedení po dobu mého postgraduálního studia, cennou pomoc, připomínky, inspiraci a uvedení do metodologie vědecké práce. Děkuji RNDr. Jiřímu Jarkovskému Ph.D. (Institut biostatistiky a analýz Masarykovy Univerzity Brno) za statistické zpracování výsledků a MUDr. Pavle Petrové (Odd. klinické biochemie FN Olomouc) za upřesnění laboratorní metodologie. Dále děkuji vedení I. interní kliniky – kardiologie FN Olomouc - prof. MUDr. Miloši Táborskému, CSc., MBA, FESC, FACC a doc. MUDr. Petru Heincovi, Ph.D., FESC za umožnění podmínek pro zpracování této práce. Konečně děkuji také své manželce a dětem za trpělivost a podporu.

# Obsah

Seznam zkratk	6
<b>1. Teoretický úvod</b>	<b>8</b>
1.1 Definice a rozdělení akutních koronárních syndromů	8
1.2 Epidemiologie	9
1.3 Prognóza	11
1.4 Prognostické ukazatele	14
1.4.1 Srdeční selhání	14
1.4.2 Laboratorní biomarkery	15
1.4.2.1 Biomarkery srd. poškození a biomechanického stresu	16
1.4.2.2 Biomarkery renálních funkcí	19
1.4.2.3 Biomarkery zánětu	29
<b>2. Cíle práce</b>	<b>33</b>
<b>3. Soubor a metodika</b>	<b>34</b>
3.1 Soubor nemocných	34
3.2 Klinické hodnocení a sledování	34
3.2 Laboratorní vyšetření	35
3.3 Statistické metody	36
3.4 Etické aspekty práce	37
<b>4. Výsledky</b>	<b>38</b>
4.1 Charakteristika souboru a klinické výsledky	38
4.2 Predikce nemocniční mortality	44
4.3 Predikce výskytu MACE za hospitalizace	57
4.4 Predikce rozvoje AKI za hospitalizace	64
<b>5. Diskuze</b>	<b>66</b>

5.1 Limity práce .....	69
<b>6. Závěry .....</b>	<b>70</b>
<b>7. Seznam tabulek .....</b>	<b>71</b>
<b>8. Seznam grafů .....</b>	<b>74</b>
<b>9. Seznam schémat .....</b>	<b>75</b>
<b>10. Literatura .....</b>	<b>76</b>
<b>11. Souhrn práce .....</b>	<b>86</b>
11.1 Souhrn český .....	86
11.2 English summary .....	87
<b>12. Přehled publikovaných prací .....</b>	<b>88</b>
12.1 Publikace související s disertační prací .....	88
12.2 Ostatní publikace .....	90

## Seznam zkratek

AKI	akutní renální poškození
AKS	akutní koronární syndrom
AP	angina pectoris
AUC	plocha pod křivkou (area under the curve)
BNP	mozkový natriuretický peptid
CMP	cévní mozková příhoda
CRP	C-reaktivní protein
CV	variační koeficient
cTn (I, T)	srdeční troponin(y) (I, T)
CZECH-1 (-2, -3)	registry mapující epidemiologii AKS v České republice
ČKS	Česká kardiologická společnost
ČR	Česká republika
EKG	elektrokardiografie
ESC	Evropská kardiologická společnost
GF	glomerulární filtrace
GRACE	mezinárodní registr – The Global Registry of Acute Coronary Events
hs-CRP	vysoce senzitivní CRP
hs-cTn	vysoce senzitivní srdeční troponiny
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL	interleukin
IM	infarkt myokardu
IS	interval spolehlivosti
Kreat	sérový kreatinin

LBBB	blokáda levého Tawarova raménka
MACE	major adverse cardiac events (velké nežádoucí kardiální příhody)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease (metoda stanovení GF)
NGAL	lipokalin asociovaný s gelatinázou neutrofilů
NIHSS	skórovací systém hodnotící závažnost CMP
NSTE AKS	akutní koronární syndromy bez elevací ST segmentu
NSTEMI	infarkt myokardu bez elevací ST segmentu
NT-proBNP	N-terminální konec prohormonu natriuretického peptidu B
OR	odds ratio (poměr šancí/rizik)
PCI	perkutánní koronární intervence
PCT	prokalcitonin
ROC	Receiver Operating Characteristic (typ statistické analýzy)
SO	směrodatná odchylka
STEMI	infarkt myokardu s elevacemi ST segmentu
TnC	troponin C
TnI	troponin I
TnT	troponin T
UA	nestabilní angina pectoris

# 1. Teoretický úvod

## 1.1 Definice a rozdělení akutních koronárních syndromů

Akutní koronární syndrom je definován jako akutní ischemie myokardu a/nebo nekróza myokardu v důsledku omezení koronárního krevního průtoku. Pojem infarkt myokardu (IM) má být používán v případě průkazu nekrózy myokardu v klinické situaci odpovídající akutní ischemii myokardu. Pro splnění podmínek definice IM je v naprosté většině případů nutné splnit podmínku dynamické positivity laboratorních biomarkerů srdečního poškození (preferenčně srdeční troponin) současně s alespoň jedním dalším ukazatelem, mezi které patří klinické příznaky myokardiální ischemie, typické EKG změny, nová porucha kinetiky myokardu nebo nová ztráta viabilního myokardu podle zobrazovacích metod, případně identifikace intrakoronárního trombu při angiografii nebo sekci<sup>1</sup>.

Základními a nejrozšířenějšími klasifikacemi AKS rozlišuje 2 podskupiny – akutní koronární syndromy s elevací ST segmentu (infarkt myokardu s elevací ST segmentu - STEMI) a akutní koronární syndromy bez elevací ST segmentu, což zahrnuje infarkt myokardu bez elevací ST segmentu (NSTEMI) a nestabilní anginu pectoris (UA)<sup>2, 3</sup>. Toto rozdělení vycházející ze vstupního EKG nálezu pacientů s podezřením na AKS reflektovalo původně nutnost selekce pacientů k podání trombolytické léčby. Toto dělení je v některých případech kritizováno pro velkou heterogenitu případů AKS, zejména z důvodu existence vysoce rizikových forem NSTEMI prezentující se probíhající závažnou ischemií, hemodynamickou nestabilitou nebo maligními arytmiemi. Tato skupina vysoce rizikových pacientů s NSTEMI pak vyžaduje stejně agresivní a urgentní léčebný přístup jako skupina pacientů se STEMI. Tyto nedostatky původního dělení AKS se snaží překonat nově navržená klasifikace AKS publikovaná jako odborné stanovisko České kardiologické společnosti v roce 2013, která doporučuje nepoužívat dále termíny „infarkt myokardu s elevací úseku ST“ a „akutní koronární syndrom bez elevací úseku ST“ a nahradit je označením „akutní koronární syndrom s pokračující ischemií myokardu“ a „akutní koronární syndrom bez pokračující ischemie myokardu“<sup>4</sup>. I přes určité výhody této nové klasifikace je v ovšem v aktuálních doporučeních Evropské kardiologické společnosti stále používáno dělení NSTEMI – STEMI.



Uvedené dělení je v případě obou klasifikačních systémů využíváno pro první kontakt s pacientem. V obou systémech je pak konečnou diagnózou stanovenou při propuštění z hospitalizace Q-infarkt myokardu, non-Q-infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris, podle výsledného EKG obrazu (odpovídající vytvoření transmurní jizvy) a positivity srdečních biomarkerů. Rozdělení AKS podle obou zmíněných klasifikačních systémů je uvedeno v tabulce 1.

**Tabulka 1 – Rozdělení akutních koronárních syndromů**

	<i>Současná „klasická“ klasifikace AKS</i>			<i>„Nová“ klasifikace AKS podle odborného stanoviska ČKS z roku 2013</i>		
<i>Diagnóza při prvním kontaktu s pacientem</i>	STEMI	NSTE AKS		AKS s pokračující ischemií myokardu	AKS bez pokračující ischemie myokardu	
		NSTEMI	UA			
<i>Konečná diagnóza (při propuštění z hospitalizace)</i>	Q-infarkt myokardu	Non-Q-infarkt myokardu	Nestabilní angina pectoris	Q-infarkt myokardu	Non-Q-infarkt myokardu	Nestabilní angina pectoris

## 1.2 Epidemiologie

Kardiovaskulární onemocnění v čele s akutními koronárními syndromy (AKS) stále zůstávají zodpovědné za podstatnou část mortality ve vyspělých zemích a představují tak významný socio-ekonomický problém. Celosvětově je ischemická choroba srdeční považována za nejčastější příčinu úmrtí v dospělosti<sup>3</sup>.

Epidemiologie akutních koronárních syndromů v České republice, ale také jejich léčba a krátkodobá prognóza, je velmi precizně dokumentována v sérii registrů CZECH-

1, CZECH-2 a CZECH-3. Tyto registry probíhaly v několika desítkách lůžkových zdravotnických zařízeních, které zahrnovaly jak PCI centra, tak regionální (okresní) nemocnice. V definovaném období, po které registr probíhal, byli v těchto zařízeních zařazováni všichni pacienti s podezřením na akutní koronární syndrom (tedy zejména pacienti s bolestí na hrudi, ale také se srdečním selháním, mimonemocniční oběhovou zástavou apod.) a následně byla data analyzována podle definitivní diagnózy a dalších okolností. V těchto registrech byla diagnóza AKS potvrzena u cca 70 % pacientů<sup>5, 6, 7, 8</sup>.

Nejstarší registr této série, CZECH-1, analyzoval pacienty s podezřením na AKS v průběhu listopadu 2005. Kalkulovaná incidence akutního koronárního syndromu podle tohoto registru byla 3248 pacientů / 1 000 000 obyvatel / rok. Mezi pacienty s potvrzeným AKS tvořili největší zastoupení pacienti s nestabilní anginou pectoris (41,7 %), následovány pacienti s infarktem myokardu s elevací ST segmentu (35,4 %) a pacienti s infarktem myokardu bez elevací ST segmentu (22,9 %)<sup>5</sup>.

Následující registr CZECH-2 analyzoval neselektovaný vzorek populace ve 4 regionech České republiky (ČR) v období října až listopadu 2012. Podle tohoto registru je předpokládaná incidence akutních koronárních syndromů v ČR 2 149 případů / 1 000 000 obyvatel / rok. V tomto registru měli většinu pacienti s NSTEMI – 47,6 %, dále následovali pacienti se STEMI (30,8 %) a zbylé případy tvořili pacienti s nestabilní anginou pectoris – 21,6 %<sup>6</sup>.

Nejrecentnější registr CZECH-3 probíhal v období října až prosince 2015. Z tohoto registru kalkulovaná incidence AKS v ČR je na úrovni 2 250 případů / 1 000 000 obyvatel / rok. Obdobně jako v předchozím registru převažují pacienti s diagnózou NSTEMI (43,5 %), následováni pacienti se STEMI (39,9 %) a nestabilní anginou pectoris (16,6 %)<sup>7</sup>.

V období 10 let, které odděluje registr CZECH-1 a CZECH-3 lze zaznamenat pokles celkové incidence AKS, což lze přisuzovat zlepšení opatření pro prevenci kardiovaskulárních chorob a lepší léčbě onemocnění, které jsou rizikovými faktory ICHS. Dále je patrné významné snižování pacientů s diagnózou nestabilní anginy pectoris a také zvýšení počtu pacientů přijímaných s diagnózou infarktu myokardu bez elevací ST segmentu – toto je důsledkem změn v používaném systému kardiálních biomarkerů – většího rozšíření vysoce senzitivních kardiálních troponinů.

Epidemiologie AKS vycházející ze série registrů CZECH je podrobněji uvedena v tabulce 2.

**Tabulka 2 – Epidemiologie pacientů s akutním koronárním syndromem podle série registrů CZECH-1, CZECH-2 a CZECH-3**

<i>Registr</i>	<b>CZECH-1</b>	<b>CZECH-2</b>	<b>CZECH-3</b>
<i>Období</i>	11/2005	10-11/2012	10-12/2015
<i>Incidence</i>			
AKS celkově	3248 pacientů / 1 000 000 obyvatel / rok	2 149 případů / 1 000 000 obyvatel / rok	2250 případů / 1 000 000 obyvatel / rok
	STEMI - 35,4 % NSTEMI – 22,9 % UA – 41,7 %	STEMI - 30,8 % NSTEMI – 47,6 % UA - 21, 6 %	STEMI – 39,9 % NSTEMI – 43,5 % UA – 16,6 %
<i>Diagnóza při propuštění</i>	Q-IM – 31,4 % Non-Q-IM – 37,1 % UA – 31,5 %	Q-IM – 34,2 % Non-Q-IM – 44,3 % UA – 21,4 %	Q-IM – 37 % Non-Q-IM – 46,4 % UA – 16,6 %

### 1.3 Prognóza

Prognóza pacientů s akutním koronárním syndromem je heterogenní a závisí na celé řadě faktorů. Mezi klasicky uváděné faktory ovlivňující významnou měrou prognózu patří věk pacientů, úroveň srdečního selhání při úvodní prezentaci pacienta, zpoždění od počátku potíží k zahájení léčby, zvolený způsob léčby, počet postižených koronárních tepen, ejekční frakce levé komory srdeční, anamnéza předchozího infarktu myokardu, diabetu mellitus a chronického onemocnění ledvin<sup>3</sup>.

V případě infarktu myokardu s elevacemi ST je podle celoevropského registru mapujícího situaci v letech 2010/2011 nemocniční mortalita uváděna v rozmezí 3-10 %, v případě použití PCI v léčbě pacientů je mortalita nižší (2,2 – 6,1 %)⁹. Podle dalších registrů je pak 30-denní mortalita uváděna obvykle mezi 6-14 %<sup>10, 11</sup>. V případě pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací ST segmentu je krátkodobá mortalita nižší – hospitalizační mortalita je obvykle uváděna v rozmezí 2-7 %<sup>10, 12</sup>.

V případě dlouhodobého sledování (v období 1 roku od AKS a déle) je mortalita v případě STEMI a NSTEMI obdobná, respektive podle některých údajů v případě

NSTEMI i mírně vyšší, což je dáno obvykle vyšším věkem a větším zastoupením komorbidit v případě pacientů s NSTEMI<sup>13, 14</sup>.

Kromě mortality je krátkodobá i dlouhodobá prognóza vyjadřována mnoha dalšími ukazateli – např. počet časných rehospitalizací, nežádoucí nefatální příhody, náhlá srdeční smrt a podobně. Poměrně široce používaným ukazatelem je MACE – Major adverse cardiac events, tedy velké nežádoucí kardiální události. Definice MACE se v jednotlivých studiích a registrech mírně odlišují, ale většinou zahrnují úmrtí, reinfarkt myokardu, trombózu ve stentu, revaskularizaci cílové tepny a v některých případech také iktus<sup>14</sup>.

Prognóza pacientů s AKS podle série registrů CZECH je uvedena v tabulce 3. V registru CZECH-2 byla hospitalizační mortalita všech pacientů s AKS na úrovni 4,2 %, 30-denní mortalita pak 5,7 %. Nejvyšší mortalita byla zaznamenána ve skupině s výstupní diagnózou Q-infarktu myokardu – 10 % hospitalizační mortalita a 12 % 30-denní mortalita, nejnižší mortalita pak ve skupině UA – 0,5 % hospitalizační mortalita a 1,6 % 30-denní mortalita. Ve skupině pacientů s nonQ-infarktem myokardu byla hospitalizační mortalita na úrovni 3,8 %, 30-denní mortalita pak 4,8 %. Za hospitalizace dosáhlo MACE 4,9 % pacientů<sup>6</sup>.

**Tabulka 3 – Prognóza pacientů s akutním koronárním syndromem podle série registrů CZECH-1, CZECH-2 a CZECH-3**

<i>Registr</i>	<b>CZECH-1</b>	<b>CZECH-2</b>	<b>CZECH-3</b>
<i>Období</i>	11/2005	10-11/2012	10-12/2015
<i>Mortalita</i>			
Hospitalizační	<b>celková - 5,1 %</b> Q-IM – 10,0 % Non-Q-IM – 4,4 % UA – 0,9 %	<b>celková – 4,2 %</b> Q-IM – 10,0 % Non-Q-IM – 3,8 % UA – 0,5 %	<b>celková – 4,7 %</b> Q-IM – 9,1 % Non-Q-IM – 2,9 % UA – 0,0 %
		STEMI – 6,1 % NSTEMI – 6,7 % UA – 0,5 %  Killip IV – 37,8 %	STEMI – 7,5 % NSTEMI – 4,1 % UA – 0,0 %  Killip II-IV – 16,5 % Killip IV – 34,8 %
30-denní (kumulativně)		<b>celková – 5,7 %</b> Q-IM – 12,0 % Non-Q-IM – 4,8 % UA – 1,6 %	<b>celková – 6,3 %</b> Q-IM – 11,2 % Non-Q-IM – 4,2 % UA – 0,9 %
<i>MACE</i>			
Za hospitalizace		<b>celkově – 4,9 %</b> STEMI – 7,9 % NSTEMI – 9,0 % UA – 0,5 %	<b>celkově – 8,0 %</b> Q-IM – 10,1 % Non-Q-IM – 4,3 % UA – 0,5 %
30-denní (kumulativně)		<b>celkově – 7,1 %</b> STEMI – 9,5 % NSTEMI – 11,9 % UA – 4,9 %	<b>celkově – 10,5 %</b> Q-IM – 13,4 % Non-Q-IM – 6,5 % UA – 1,4 %

## 1.4 Prognostické ukazatele

### 1.4.1 Srdeční selhání

Základním klinickým markerem s nejsilnější vazbou k prognóze pacientů s AKS je hodnocení přítomnosti srdečního selhání. Nejrozšířenějším systémem pro kategorizaci srdečního selhání u AKS je Killipova klasifikace založená na zhodnocení jednoduchých klinických nálezů charakterizujících srdeční selhání (tabulka 4). Tento systém byl publikován Killipem a Kimballem již v roce 1967 na základě analýzy pouhých 250 pacientů s AKS, kteří byli pochopitelně léčeni v pre-trombolytické éře<sup>15</sup>. Tento systém byl následně validován také u pacientů léčených trombolýzou<sup>16</sup> i perkutánní koronární intervencí<sup>17</sup>. Podle originální práce Killip a Kimballa odpovídala 30-denní mortalita 6 % při Killip I, 17 % při Killip II, 38 % při hodnocení Killip III a 81 % v případě hodnocení Killip IV, tedy kardiogenního šoku<sup>15</sup>. Srovnání nemocniční mortality podle jedné z novějších prací publikované v roce 2012 validujících Killipovu klasifikaci na 6704 pacientech léčených v roce 2007 je uvedena v tabulce 5<sup>18</sup>. Dále bylo prokázáno, že s rostoucí Killipovou třídou, kromě krátkodobé i dlouhodobé mortality, roste také věk pacientů, množství komorbidit, včetně přítomnosti diabetu, a že tito pacienti méně často obdrží doporučenou léčbu pro IM navzdory tomu, že z ní jednoznačně profitují<sup>18, 19, 20</sup>.

**Tabulka 4 – Killipova klasifikace srdečního selhání u akutního IM**

	<b>Známky srdečního selhání podle fyzikálního vyšetření</b>
<b>Killip I</b>	bez známek srdečního selhání
<b>Killip II</b>	chrůpky do 1/3 plicních polí, <i>nebo</i> zvýšená náplň krčních žil, <i>nebo</i> cvalový rytmus
<b>Killip III</b>	plicní edém
<b>Killip IV</b>	kardiogenní šok

**Tabulka 5 – Killipova klasifikace – srovnání 30-denní mortality podle původní práce Killipa a Kimbala z roku 1967 s novější analýzou analyzující pacienty léčené v roce 2007**

	Killip-Kimbal 1967 <sup>15</sup>	El-Menyar et al. 2012 <sup>18</sup>	
	<i>30-denní mortalita</i>	<i>nemocniční mortalita</i>	
		STEMI	Non-STE AKS
<b>Killip I</b>	6 %	2,5 %	1 %
<b>Killip II</b>	17 %	8 %	4 %
<b>Killip III</b>	38 %	27 %	5 %
<b>Killip IV</b>	81 %	66 %	18 %

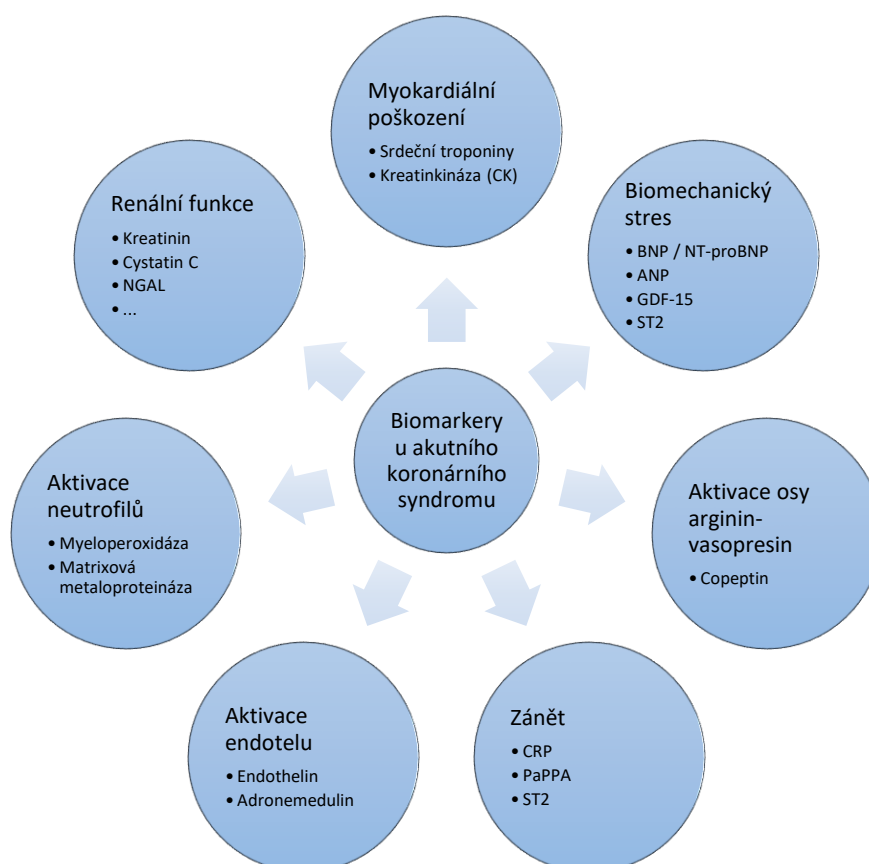
#### 1.4.2 Laboratorní biomarkery

Biomarker lze v obecné rovině definovat jako měřitelný a kvantifikovatelný biologický parametr, které lze použít pro hodnocení zdravotního stavu a fyziologických funkcí, což zahrnuje stanovení diagnózy a také rizikovou stratifikaci pro vznik onemocnění a také prognózy onemocnění<sup>21</sup>. V širším slova smyslu pojem biomarker tedy zahrnuje kromě laboratorních parametrů také jakékoliv další měřitelné klinické parametry – např. krevní tlak, EKG apod., v užším slova smyslu je pak pod pojmem biomarker chápán pouze laboratorní parametr splňující výše uvedenou definici, a tak bude také v dalším textu této práce používán. Existuje enormní množství možných biomarkerů v mnoha oblastech medicíny, používaných v nejrůznějších situacích. Pouze velmi omezené množství biomarkerů je ovšem používáno v rutinní klinické praxi a má potenciál bezprostředně ovlivnit péči o pacienty. Kvalitní a klinicky použitelný biomarker by měl splňovat několik kritérií - především možnost přesného a reprodukovatelného měření, které je nákladově přijatelné, dále by měl biomarker poskytnout informaci, která přináší přidanou hodnotu nad tu, která je získaná ostatními dostupnými testy a klinickými charakteristikami a konečně tato informace by měla vést ke zlepšení péče o pacienty<sup>22</sup>.

V případě akutního koronárního syndromu je k dispozici celá řada laboratorních biomarkerů, které mají vztah k různým patofyziologickým mechanismům AKS

(schéma 1). V dalším textu této práce jsou podrobněji charakterizovány vybrané biomarkery použitelné u AKS ve vztahu k rizikové stratifikaci pacientů.

**Schéma 1 – Biomarkery u AKS ve vztahu k patofyziologickým mechanismům AKS (upraveno podle citace<sup>21, 23</sup>)**



#### 1.4.2.1 Biomarkery srdečního poškození a biomechanického stresu

##### Srdeční troponiny

Troponiny jsou strukturální součásti sarkomery příčně pruhovaného svalu se vztahem k regulaci kontrakce svalových vláken. Rozlišujeme 3 podtypy – troponin T, troponin I a troponin C – tyto bílkovinné struktury vytvářejí společně tzv. troponinový komplex. Troponin T (TnT) zajišťuje vazbu na tropomyozin, troponin I (TnI) inhibuje aktomyozin-ATPázu, závislou na množství kalcia, vázaného na troponin C (TnC).



Troponin T a troponin I je exprimován v specifické izoformě pro myokard a je kódován odlišnými geny než pro kosterní příčně pruhovaný sval, tyto specifické izoformy jsou označovány jako srdeční troponiny (cTn). Vzhledem k odlišné struktuře podle původu z kosterního svalu a myokardu je tedy možné také imunochemické odlišení<sup>24, 25, 26</sup>.

Srdeční troponiny jsou v kardiomyocytu vázány dominantně jako strukturální součást sarkomery, pouze malé množství (3-5 %) je umístěno ve volné formě v cytoplasmě. V případě poškození membrány kardiomyocytu dochází k uvolnění troponinů do krevního oběhu a je tedy možná jejich detekce v periferní krvi. Kinetika uvolnění cTn do krve z obou součástí kardiomyocytů je odlišná. Časně je uvolňován cTn umístěný volně v cytoplasmě a rychlost tohoto uvolnění je do značné míry závislá na mikrovaskulárním průtoku a má tedy i určitý vztah k úspěšnosti případné reperfúze. Až následně dochází k uvolnění cTn vázaného jako strukturální součást sarkomery v rámci její ireverzibilní degradace – k maximu hladiny cTn v krvi způsobené tímto procesem dochází 2. - 4. den od vzniku infarktu a tato hladina úzce koreluje s rozsahem nekrózy, resp. infarktového ložiska. Stále panují určité rozpory o tom, zda je vyplavení troponinů specifickým indikátorem nekrózy kardiomyocytu, nebo zda k němu může dojít také při poškození kardiomyocytu, které není ireverzibilní<sup>25</sup>.

Zlepšení analytických metod pro stanovení cTn vedla k postupnému snížení detekčních limitů. Metody *vysoce senzitivního stanovení srdečních troponinů (hs-cTn)* umožňují stanovení „fyziologické“ koncentrace troponinů v běžné neselektované populaci. Tyto vysoce senzitivní metody musí splňovat požadavek meze detekce metody na úrovni  $\leq 9$  ng/l a musí být schopny stanovit „fyziologické“ koncentrace cTn v referenčním souboru zdravých osob na úrovni hladiny 50-95 % probandů vybrané referenční skupiny. Dříve používané (konvenční, tedy nikoliv vysoce senzitivní) metody stanovení cTn nebyly schopné hladiny cTn u zdravých jedinců vůbec změřit<sup>27</sup>. Jako referenční mez pro odlišení patologického zvýšení hodnot troponinu je na základě doporučení mezinárodních společností stanovena koncentrace cTn odpovídající 99. percentilu hodnot referenčního souboru, která je naměřena s přesností vyjádřenou variačním koeficientem  $CV \leq 10$  %<sup>1, 28</sup>. Využití těchto vysoce senzitivních analytických metod v klinické praxi přináší především větší senzitivitu v průkazu poškození (nekrózy) kardiomyocytů, ovšem za určitého omezení specifity dané především širokou skupinou nekoronárních a nekardiálních příčin elevace hs-cTn, což s sebou nese větší požadavky na interpretaci výsledků těchto laboratorních metod v širokém klinickém kontextu<sup>29</sup>.

Základním využitím hs-cTn je stanovení diagnózy akutního infarktu myokardu, resp. diferenciální diagnózy při podezření na akutní koronární syndrom. Podle současné definice IM je elevace cTn také nezbytnou podmínkou pro stanovení této diagnózy, samozřejmě v situacích, kdy je reálně stanovení cTn možné<sup>1</sup>. Volba terapie v případě podezření na AKS je pak řízena aktuálním klinickým stavem pacienta bez ohledu na bezprostřední dostupnost stanovení a výsledku stanovení cTn – typicky u pacientů se STEMI nebo NSTEMI AKS a trvajících známkami myokardiální ischemie nebo hemodynamické nestability je nutno přistoupit k rychlé a agresivní terapii a zejména reperfuzi bez vyčkávání výsledku stanovení cTn.

Srdeční troponiny nalézají kromě diagnostiky využití také ve stanovení krátkodobé i dlouhodobé prognózy pacientů s AKS. Tato závislost byla dokumentována pro konvenční i vysoce senzitivní metody stanovení cTn<sup>30</sup>. Například ve studii Muellera et al. používající konvenční troponin T byla prokázána závislost nemocniční i dlouhodobé (2-leté) mortality v závislosti na vstupní hodnotě troponinu T. Nemocniční mortalita byla 0,7 % pro pacienty se vstupním troponinem <0,010 µg/l, 2,0 % pro jedince s hladinou 0,010 až 0,035 µg/l, 3,2% pro hladinu 0,035 – 0,229 µg/l a 4,7% pro pacienty s hladinou cTnT > 0,229 µg/l. Celková 2-letá mortalita pak pro tyto rozmezí cTnT odpovídala 2,8%, 8,0%, 10,5% a 14,8 %<sup>31</sup>. Ve srovnání s konvenčními metodami stanovení přináší vysoce senzitivní srdeční troponiny lepší prognostickou stratifikaci<sup>32, 33</sup>.

### **Natriuretické peptidy**

Natriuretické peptidy jsou produkovány přímo srdečními komorami a jsou tak projevem endokrinní aktivity myokardu. Skupina natriuretických peptidů zahrnuje síňový natriuretický peptid (ANP), urodilatin (izoforma ANP), natriuretický peptid typu C (CNP) a pro klinickou praxi nejdůležitější mozkový natriuretický peptid (BNP) a N-terminální konec prohormonu BNP (NT-proBNP). Natriuretické peptidy jsou produkovány jako reakce na biomechanický stres, tedy zvýšení napětí kardiomyocytů v důsledku zvýšení preloadu a/nebo afterloadu. Kromě toho dochází ke zvýšené expresi natriuretických peptidů přímo v důsledku myokardiální ischemie<sup>34, 35</sup>.

Mozkový natriuretický peptid je za běžných okolností produkován v malé míře myokardem síní i komor, za patologických okolností se intenzita syntézy zvyšuje a dominuje v myokardu komor. Nejintenzivnějším stimulem pro jeho syntézu je tlakové a objemové přetížení, méně pak myokardiální ischemie. BNP a NT-proBNP jsou součástí původní hormonálně neaktivní molekuly proBNP. Obě tyto součásti se liší poločasem

degradace (delší pro NT-proBNP) a také hormonální aktivitou – BNP je aktivní molekulou, NT-proBNP pak neaktivní součástí.

Mezi hlavní účinky natriuretických peptidů patří natriuréza a diuréza zvýšením glomerulární filtrace a inhibicí osy renin-angiotensin-aldosteron, dále inhibice aktivity sympatiku, vasodilatace a antimitogenní a antiproliferativní efekt, tento komplex dějů vede ve výsledku ke snížení komorového afterloadu i preloadu<sup>35, 23</sup>.

Koncentrace BNP/NT-proBNP stanovaná během prvních 3 dní od vzniku akutního infarktu myokardu koreluje s rozsahem IM (myokardiální nekrózy) i případnou systolickou dysfunkcí levé komory (LK) srdeční a to při hodnocení časně od vzniku IM<sup>36</sup> i při sledování po 12 měsících<sup>37</sup>. Dále je dokumentována použitelnost vstupní hladiny BNP/NT-proBNP v predikci krátkodobého i dlouhodobého rizika úmrtí, srdečního selhání a IM u pacientů po AKS, jako např. v analýze studie ACS-TIMI16<sup>37</sup>. Při srovnání prognostické váhy BNP/NT-proBNP se systémem GRACE je dosaženo minimálně stejné prognostické síly v obou systémech, případně lze dosáhnout lepší predikce při kombinaci obou parametrů<sup>38</sup>.

#### 1.4.2.2 Biomarkery renálních funkcí

Jedním z prognostických faktorů pacientů s AKS je vstupní úroveň renálních funkcí a eventuálně přítomnost určitého stupně chronického onemocnění ledvin. Souvislost kardiovaskulárních onemocnění s funkcí ledvin a přítomností chronického onemocnění ledvin je dobře známá. Pacienti s chronickým onemocněním ledvin jsou vystaveni většímu riziku rozvoje kardiovaskulárních příhod a také současně větší míře komplikací po jejich prodělání<sup>39</sup>. Mezi ledvinami a srdcem probíhá, podobně jako mezi jinými orgány, komplexní výměna biologických informací a systém zpětných vazeb zajišťovaných četnými solubilními i buněčnými mediátory. Tento mechanismus zajišťuje za fyziologického stavu homeostázu a normální funkci organismu, během patologických dějů však může potencovat dysfunkce jednoho orgánu i dysfunkci ostatních. Tyto složité interakce jsou zahrnuty pod pojmem **kardiorenální syndrom**, který je definován jako komplexní patofyziologická porucha srdce a ledvin, kdy akutní nebo chronická dysfunkce jednoho orgánu může způsobit akutní nebo chronickou dysfunkci orgánu druhého<sup>40</sup>. Podle časových souvislostí a toho, který orgán je postižen primárně a který sekundárně lze kardiorenální syndrom rozdělit do několika subtypů, jak je uvedeno v tabulce 6<sup>41</sup>.

**Tabulka 6 – Klasifikace jednotlivých subtypů kardiorenálního syndromu**

<b>Subtyp</b>	<b>Popis</b>	<b>Klinická situace</b>
<b>Typ 1 – akutní kardiorenální syndrom</b>	Náhlé zhoršení srdeční funkce vede k akutnímu renálnímu poškození (AKI)	Akutní dekompenzace srdečního selhání, akutní koronární syndrom...
<b>Typ 2 – chronický kardiorenální syndrom</b>	Chronické srdeční onemocnění vede k progresivnímu zhoršování chronického onemocnění ledvin	Chronické srdeční selhání, chronická ICHS, art. hypertenze, vrozené srdeční vady...
<b>Typ 3 - akutní renokardiální syndrom</b>	Náhlé zhoršení renálních funkcí vede k akutní kardiální dysfunkci (srd. selhání, arytmie, ischemie...)	Akutní renální poškození, glomerulonefritidy...
<b>Typ 4 - chronický renokardiální syndrom</b>	Chronické onemocnění ledvin snižuje srdeční funkci (zhoršení diastol. dysfunkce, progresse hypertrofie LK...)	Chronické onemocnění glomerulů, polycystická choroba ledvin...
<b>Typ 5 – sekundární kardiorenální syndrom</b>	Systémová příčina způsobuje kombinované kardio-renální postižení	Sepse, diabetes mellitus, systémový lupus erytematodes, amyloidóza...

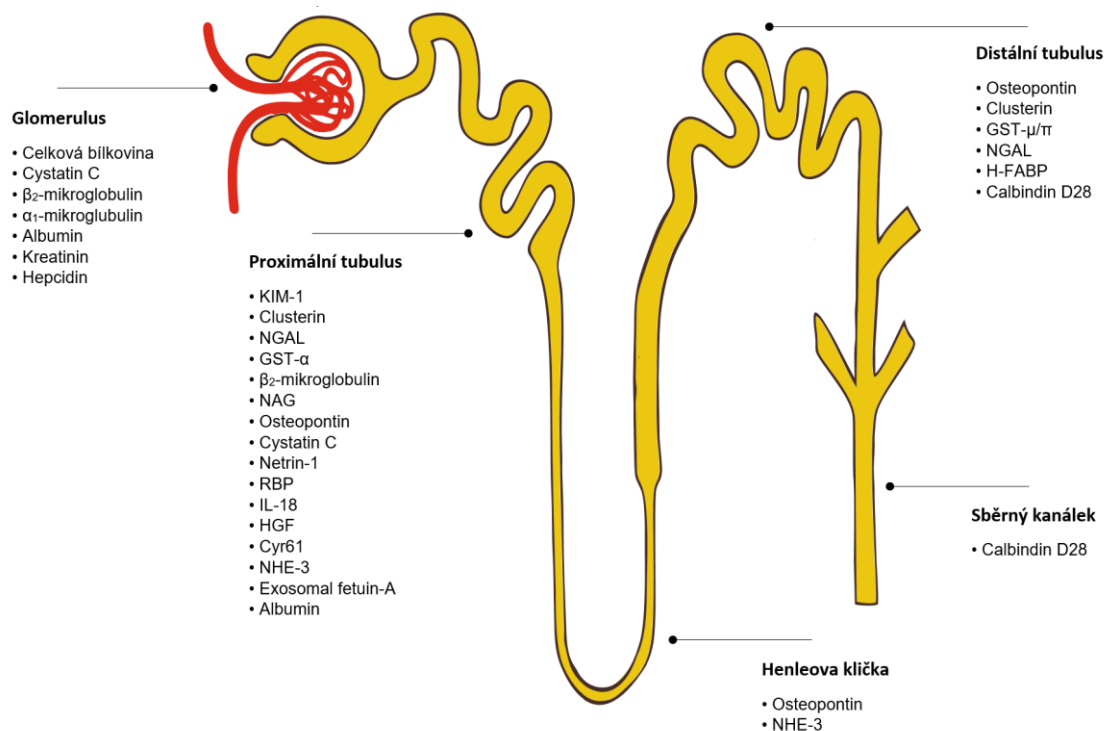
Prognózu pacientů neovlivňuje pouze vstupní hodnota renálních funkcí, ale také případné zhoršení funkcí ledvin v návaznosti na prodělaný AKS<sup>42</sup>. Jak vyplývá z přehledu jednotlivých subtypů kardiorenálního syndromu, jednou z významných klinických jednotek, která může komplikovat průběh akutního koronárního syndromu a mít těsný vztah ke krátkodobé i dlouhodobé prognóze pacientů s AKS, je **akutní renální poškození** (acute kidney injury - AKI). Akutní renální poškození je charakterizováno rychlým (v řádu hodin nebo dnů) zhoršením renálních funkcí. Jedná se o dynamický proces s různorodou klinickou manifestací – od klinicky asymptomatického malého zvýšení hodnot sérového kreatininu (hranicí pro první stupeň AKI je zvýšení sérového

kreatininu o 50 % nebo pokles glomerulární filtrace o 25 % vstupních hodnot) až po anurické renální selhání vyžadující použití hemoelimačních metod<sup>43</sup>.

Při léčbě pacientů s kardiovaskulárními onemocněními je nutno vždy respektovat tyto kardio-renální souvislosti, zhodnotit aktuální úroveň renálních funkcí a terapii zvolit i s ohledem na možné inzulty, které mohou vést k renálnímu poškození (např. použití potenciálně nefrotoxické farmakoterapie, kontrastních látek, úprava dávkování léčiv apod.).

Pro hodnocení renálních funkcí a případně pro predikci rizika renálního poškození existuje celá řada laboratorních biomarkerů, které se liší ve svém zdroji, funkci, distribuci i čase uvolnění (schéma 2).

**Schéma 2 – Přehled biomarkerů renálních funkcí (upraveno podle citace<sup>44, 45</sup>)**



### Sérový kreatinin

Sérový kreatinin (Kreat) je nejčastěji používaným laboratorním markerem k hodnocení funkce ledvin. Navzdory širokému a dlouhodobému používání se ovšem nejedná o ideální laboratorní ukazatel a může vést k celé řadě nepřesností. Kreatinin vzniká ve svalové tkáni jako konečný produkt metabolismu kreatinu a kreatinfosfátu, který slouží pro sval jako energetický zdroj. Vylučuje se glomerulární filtrací a při

průtoku tubuly se při fyziologické koncentraci kreatininu v séru jeho množství v primární moči již nemění. Při zvýšeném množství kreatininu v séru však již dochází k tubulární sekreci. Hladina sérového kreatininu závisí kromě glomerulární filtrace a případné tubulární sekrece také na množství svalové hmoty jedince, příjmu proteinů v potravě, syntetické funkci jater a rovněž na věku, protože se stárnutím dochází k poklesu svalové hmoty. Vzhledem k četným limitacím samotné hodnoty sérového kreatininu je jeho hodnota využívána k výpočtu clearance kreatinu a následně k odhadu glomerulární filtrace (GF), která vypovídá lépe o skutečné hodnotě funkce ledvin<sup>26</sup>.

Souvislost mortality pacientů po prodělaném AKS s poklesem renálních funkcí vyjádřených hodnotou glomerulární filtrace kalkulované z hodnoty sérového kreatinu byla potvrzena v celé řadě studií. Mezi již klasické a robustní práce lze zařadit analýzu Shlipaka et al. z roku 2002<sup>46</sup> a Anavekara et al. z roku 2004<sup>47</sup>. Shlipak ve své práci analyzoval data 130 099 pacientů starších 65 let s potvrzeným akutním koronárním syndromem, mortalita v 1 roce po proběhlém IM kontinuálně narůstala s poklesem renálních funkcí vyjádřené hladinou sérového kreatininu - pro pacienty bez renální insuficience (Kreat < 132  $\mu\text{mol/l}$ ) byla 1-roční mortalita 24 %, pro pacienty s renální insuficiencí hodnocenou jako mírnou (Kreat 132-212  $\mu\text{mol/l}$ ) 46 % a pro pacienty s renální insuficiencí hodnocenou jako středně závažnou (Kreat 221-345  $\mu\text{mol/l}$ ) 66 %. Po adjustaci na další rizikové faktory bylo riziko mortality spojené s mírnou (hazard ratio 1,68; 95% IS 1,63 - 1,73]) a středně závažnou (hazard ratio 2,35; 95% IS 2,26 - 2,45) renální insuficiencí nejvyšší v první měsíci po proběhlém IM. Neobvykle vysoká 1-roční mortalita v této studii je dána zařazením starších pacientů, kteří byli léčeni pro AKS v 90. letech 20. století a nízkým počtem provedených PCI v této kohortě. Závěry dokládající prognostickou váhu kreatininu ve studii Shlipaka jsou ovšem konsistentní také s pozdějšími studii<sup>46</sup>. Ve studii Anavekara et al. z roku 2004 bylo v rámci analýzy studie VALIANT sledováno 14 527 pacientů s AKS (2/3 pacientů se STEMI) komplikovaným akutním srdečním selháním. Renální funkce byly hodnoceny pomocí hodnoty glomerulární filtrace vypočtené podle rovnice MDRD ( $\text{GF}_{\text{MDRD}}$ ). Mortalita po 3 letech od proběhlého AKS opět narůstala s poklesem glomerulární filtrace - pro skupinu pacientů s  $\text{GF}_{\text{MDRD}} \geq 75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  byla 14,1 %, pro pacienty s  $\text{GF}_{\text{MDRD}} \geq 60-74,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  byla 20,5 %, pro skupinu s  $\text{GF}_{\text{MDRD}} \geq 45-59,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  byla 28,9 % a pro pacienty s  $\text{GF}_{\text{MDRD}} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  odpovídala 45,5 %. Po adjustaci na ostatní rizikové faktory riziko úmrtí nebo nefatální kardiovaskulární příhody

kontinuálně narůstalo s poklesem GF (hazard ratio 1,10 pro každý pokles GF o 10 jednotek pod  $GF_{MDRD}$  81ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)<sup>47</sup>.

Ke stanovení glomerulární filtrace z hodnot sérového kreatinu lze využít různé metody. Tradičně byla využívána rovnice podle Cockcrofta-Gaulta ( $GF_{CG}$ ), vzhledem k určitým limitacím však byly vyvinuty další rovnice. V současné době je pravděpodobně nejužívanějším modelem rovnice MDRD (Modification of diet in renal disease, *zkr.*  $GF_{MDRD}$ ), postupně je však nahrazována stanovením glomerulární filtrace podle rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, *zkr.*  $GF_{CKD-EPI}$ ). Rovnice podle CKD-EPI podává přesnější odhad glomerulární filtrace pro jedince s normálními nebo jen mírně sníženými renálními funkcemi, pro jedince s GF pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je přesnost odhadu GF srovnatelná při stanovení metodou MDRD i CKD-EPI<sup>48</sup>. Srovnáním různých metod stanovení GF v prognostické stratifikaci pacientů s AKS se zabývala recentní práce izraelských autorů<sup>49</sup>, která analyzovala kromě 3 výše uvedených rovnic ke stanovení GF (tedy  $GF_{CG}$ ,  $GF_{MDRD}$  a  $GF_{CKD-EPI}$ ) také kvadratickou rovnicí Mayo ( $GF_{Mayo}$ ) a rovnicí založenou na clearance inulinu ( $GF_{inul}$ ) – obě tyto metody vykazují přesnější odhad GF u pacientů se zachovalou funkcí ledvin. Při srovnání těchto 5 metod bylo jako referenční metoda zvoleno stanovení GF podle MDRD. Podle provedené analýzy vycházející z retrospektivního hodnocení údajů od téměř 9 000 pacientů z izraelského národního registru pacientů s AKS (46,3 % STEMI) vykazovala glomerulární filtrace stanovená podle kvadratické rovnice Mayo jako jediná vyšší přesnost v predikci 1-roční mortality oproti  $GF_{MDRD}$ , ostatní metody odhadu GF byly méně přesné než  $GF_{MDRD}$ . V multivariační analýze zvyšovaly zhoršené renální funkce nezávisle riziko mortality a to o 30-40 % pro každý pokles GF o 10 jednotek v případě pacientů se STEMI a o 25-30 % v případě akutních koronárních syndromů bez elevací ST segmentu podle všech 5 rovnic<sup>49</sup>.

Význam, ale jistě také dostupnost, vstupní hodnoty sérového kreatininu v rizikové stratifikaci pacientů s AKS reflektuje také zařazení této hodnoty do skórovacího systému GRACE, který je preferovaným skórovacím systémem pro pacienty se všemi formami AKS podle platných doporučení Evropské kardiologické společnosti. Systém GRACE také jako jediný ze širěji používaných rizikových stratifikačních systémů pro AKS (mj. TIMI, PURSUIT, ZWOLLE, GUSTO I, GUSTO II, InTIME-2) zahrnuje v hodnocení renální funkce jako samostatnou komponentu<sup>50, 51</sup>.

## Urea

Urea je konečným produktem metabolismu proteinů. Urea se vylučuje glomerulární filtrací a cca 40 % profiltrovaného množství se v tubulech opět vstřebává pasivně společně se sodíkem a vodou<sup>26</sup>. Sérová hladina urey inverzně koreluje s glomerulární filtrací, ale obecně je urea považována za méně přesný ukazatel renálních funkcí, především z důvodu jejího ovlivnění dalšími faktory nezávislými na glomerulární filtraci. Produkce urey je variabilní a může být zvýšena například nadměrným přívodem proteinů v potravě, zvýšeným katabolismem (sepse, febrilie, traumata, generalizované malignity), krvácením do gastrointestinálního traktu nebo terapií glukokortikoidy<sup>26, 52</sup>. Vzhledem k tomu, že reabsorpce urey v tubulech je převážně pasivní proces závislý na reabsorpci sodíku a vody, stavy, které vedou k reabsorpci těchto látek, také zvyšují sérovou hodnotu urey nezávisle na poklesu GF. Hodnota urey, případně poměr urea : kreatinin je pak velmi citlivým ukazatelem reakce ledvin na systémovou hypotenzi, renální hypoperfúzi při hypovolémii nebo snížený srdeční výdej a přináší přidanou informaci k samotné hodnotě glomerulární filtrace. Hladina urey je kromě změn úrovně GF v těchto stavech také obrazem zapojení dalších mechanismů (aktivace sympatiku a systému renin-angiotenzin-aldosteron)<sup>53</sup>. Dalším faktorem, který nezávisle zvyšuje hladinu urey, je použití diuretik z důvodu konkomitantního srdečního selhání, které je rovněž nepříznivým prognostickým ukazatelem u pacientů s AKS<sup>54</sup>.

Poměr urea : kreatinin je užitečným klinickým nástrojem k určení příčiny akutního poškození ledvin. Snížená perfúze ledvin, např. při srdečním selhání, hypoperfúzi nebo dehydrataci, vede k vzestupu poměru urea : kreatinin. V této situaci je absorpce urey zvýšena ve srovnání s absorpcí kreatininu a urea je tedy disproporcionálně vůči kreatininu v séru zvýšena. Zvýšená tvorba urey vede rovněž k vzestupu poměru – např. při gastrointestinálním krvácení, traumatu apod. Naopak snížená reabsorpce urey v důsledku vnitřního renálního poškození vede ke snížení poměru urea : kreatinin. Ve většině případů chronického onemocnění ledvin zůstává poměr relativně normální. V tabulce 7 je uvedeno použití poměru urea : kreatinin v diferenciální diagnostice akutního renálního poškození<sup>55, 56</sup>.



**Tabulka 7 – Poměr urea : kreatinin v diferenciální diagnostice akutního renálního poškození (urea a kreatin jsou vyjádřeny v jednotkách mmol/l :  $\mu$ mol/l)**

Urea : kreatinin	Příčina AKI	Mechanismus
> 100 : 1	Pre-renální příčina	Absorpce urey snížena ve srovnání s kreatinenem. Urea je disproporcionálně zvýšena vůči kreatininu v séru – např. dehydratace, hypoperfúze.
40 – 100 : 1	Normální stav nebo post-renální příčina	Reabsorpce urey je v normálních mezích.
< 40 : 1	Vnitřní renální příčina	Reabsorpce urey je snížena v důsledku renálního poškození - poměr urea:kreatinin je snížen.

V pracích zabývajících se rizikovou stratifikací pacientů s AKS pomocí laboratorních markerů je urea oproti kreatininu a GF využívána mnohonásobně méně. Je však prokázána nezávislá (na GF ale i dalších faktorech) korelace urey a krátkodobé<sup>57</sup> i dlouhodobé<sup>53</sup> mortality pacientů s AKS a také s výskytem některých komplikací<sup>54</sup>. Stanovení urey tedy přináší přidanou informaci ke vstupní hodnotě sérového kreatininu s akcentací využití v některých výše zmíněných specifických hemodynamických situacích.

### **Cystatin C**

Další molekulou, která se již zařadila do standardního nefrologického laboratorního panelu, je cystatin C. Jedná se o malý sérový peptid (120 aminokyselin, molekulová hmotnost 13 kDa) mající funkci inhibitoru cysteinových proteáz. Cystatin C je produkován všemi jadernými buňkami v těle v konstantní míře, je volně filtrován glomerulární membránou, kompletně reabsorbován a katabolizován v proximálním tubulu, a dále není tubuly secernován. Výhodou je, na rozdíl od kreatininu, nezávislost na věku, dietě, katabolismu, obsahu svalové hmoty a také menší závislost na pohlaví. Hladinu cystatinu C ovšem ovlivňuje užívání glukokortikoidů, diabetes mellitus a

přítomnost thyroideální dysfunkce. Cystatin C vykazuje oproti sérovému kreatinu lepší korelaci s glomerulární filtrací, především u jedinců se zachovalou nebo jen mírně sníženou funkcí ledvin a je schopen lépe postihnout mírné výchyly glomerulární filtrace<sup>52, 58</sup>. Kromě větší přesnosti v hodnocení renálních funkcí je hladina cystatinu C také nezávisle spojena s rizikem celkové i kardiovaskulární mortality v obecné populaci<sup>58</sup> a cystatin C je rovněž nezávislým prognostickým faktorem u celé řady kardiovaskulárních onemocnění a to i v nepřítomnosti významnějšího onemocnění ledvin<sup>59</sup>.

Superiorita vstupní hodnoty cystatinu C v prognostické stratifikaci pacientů s AKS byla demonstrována v práci Garcia Acuña et al. z roku 2009. Do prospektivní analýzy bylo zařazeno 203 pacientů s AKS (37,9 % se STEMI). Skupina pacientů se zvýšenou hodnotou cystatinu C ( $> 0,95$  mg/l) vykazovala oproti skupině s normální hladinou cystatinu C signifikantně vyšší frekvenci rozvoje srdečního selhání (51,3 % vs. 13,3 %;  $P = 0,001$ ), vyšší nemocniční mortalitu (17,6 % vs. 3,3 %;  $P = 0,001$ ) i vyšší mortalitu během střednědobého (průměrně 186 dní) sledování (22,0 % vs. 5,6 %;  $P = 0,001$ ). V předpovědi kardiovaskulárních komplikací (srd. selhání, IM, kardiovaskulární úmrtí) během sledování vykazoval cystatin C statisticky signifikantně lepší prediktivní hodnotu (AUC 0,695 v ROC analýze) než hodnota sérového kreatininu (AUC 0,620) a glomerulární filtrace stanovená podle MDRD (AUC 0,685)<sup>60</sup>. Rovněž studie Abu-Assiho et al. realizovaná na 1200 pacientech s IM prokázala lepší predikci nemocniční mortality při použití rovnice výpočtu GF založené na cystatinu C oproti rovnice pro výpočet GF podle hodnot kreatininu (CKD-EPI)<sup>37</sup>. Naproti tomu v pracích Silvy et al. hodnotící 153 pacientů se STEMI<sup>61</sup> a Ristinemiho et al. sledující 245 pacientů s NSTEMI<sup>62</sup> (obě publikace z roku 2012) byla sice potvrzena pozice cystatinu C jako nezávislého prognostického ukazatele pro 1-roční mortalitu od AKS, nicméně cystatin C nebyl superiorní nad prognostickou informací získanou z kreatininu, resp. GF stanovené podle kreatininu.

Výhodou sledování hodnot sérového cystatinu C v čase je schopnost postihnout event. zhoršení renálních funkcí dříve a citlivěji oproti sérovému kreatininu. Cystatin je dobrým markerem rozvoje případného akutního renálního poškození, podle některých prací je cystatin C schopen detekovat AKI o 24-48 hod dříve než kreatinin a také predikovat jeho závažnost<sup>63</sup>, což bylo potvrzeno i samostatně na populaci pacientů s AKS<sup>64</sup>.

Mechanismem vysvětlujícím dobrou korelaci cystatinu C s prognózou po prodělaném AKS i v nepřítomnosti závažnější poruchy ledvinných funkcí může být skutečnost, že cystatin C je produkován kardiomyocyty v důsledku oxidačního stresu a vyvolání kardiomyopatie nebo myokardiální ischemie vede ke zvýšení sérové hladiny cystatinu C, což bylo potvrzeno na animálním modelu<sup>65</sup>.

### **Lipokalin asociovaný s gelatinázou neutrofilů (NGAL)**

Lipokalin asociovaný s gelatinázou neutrofilů (NGAL – Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) je dalším intenzivně sledovaným biomarkerem, který má významný přesah z oblasti nefrologie do problematiky kardiovaskulárních onemocnění. NGAL je malým proteinem o molekulové hmotnosti 25 kDa. Původně byl izolován ze specifických granul neutrofilů, je však uvolňován epiteliálními buňkami, včetně buněk renálních tubulů, dále je přítomen v endoteliálních buňkách, v makrofázích a adipocytech. Exprese a sekrece tohoto proteinu narůstá v důsledku buněčného poškození. NGAL je považován za protein akutní fáze a tvoří součást přirozené imunity jako antibakteriální faktor. NGAL je výborným prediktorem akutního renálního poškození, jeho množství v séru i v moči při AKI narůstá mnohem časněji než hladina kreatininu. U chronického onemocnění ledvin je hladina NGAL schopna predikovat progresi onemocnění do závažnějších stádií<sup>66, 67</sup>. V oblasti kardiovaskulárních onemocnění byla zvýšena hladina NGAL nalezena v souvislosti s art. hypertenzí, aterosklerotickým postižením, srdečním selháním a u pacientů po akutní cerebrovaskulární příhodě.

U pacientů s akutním koronárním syndromem dochází ke zvýšené expresi NGAL v infarktové nekrotické zóně i v okolní zdravé tkáni a následně stoupá i jeho hladina v séru. NGAL je v tomto případě považován za aktivní mediátor post-ischemického zánětlivého postižení a remodelace. NGAL je schopen inhibovat inaktivaci a tedy zvyšovat proteolytickou aktivitu matrixové metaloproteinázy-9 (MMP-9), která je považována za významný faktor remodelace levé komory po prodělaném IM. Výrazněji zvýšená sérová hladina NGAL je spojena s nepříznivou prognózou. V recentní studii se 673 pacienty se STEMI potvrdila Helánová et al.<sup>68</sup> NGAL stanovený při přijetí do nemocnice jako nezávislý prognostický faktor 1-roční mortality (odds ratio 1,939; 95% IS 1,313 - 2,863; P < 0,001). V ROC analýze predikoval NGAL kombinovaný endpoint 1-roční mortality a srdečního selhání o něco hůře (AUC 74,2; 95% IS 67,1 - 81,2), než hladina BNP (AUC 80,6; 95% IS 72,3 - 89,0). Výrazně zvýšená hladina NGAL (>110 pg/ml) se ukázala jako jednoduchý nástroj pro identifikaci vysoce rizikových

pacientů s 1-roční mortalitou na úrovni 20 %<sup>68</sup>. V další práci byla u 47 pacientů s NSTEMI prokázána pozitivní korelace hladiny NGAL a závažnosti a komplexnosti aterosklerotického postižení koronárního řečiště vyjádřené pomocí skórovacích systémů (SYNTAX, GRACE a Gensini risk score)<sup>69</sup>.

### **Interleukin-18**

Interleukin-18 (IL-18) je prozánětlivým cytokinem o molekulové hmotnosti 18 kDa. V nefrologii nalézá uplatnění jako potenciální časný marker AKI, při němž je po inzultu uvolňován v proximálním tubulu a vylučuje se do moči. Vzhledem ke klíčové úloze zánětu v patofyziologii kardiovaskulárních onemocnění je však IL-18 jako prozánětlivý cytokin schopen predikovat predispozice k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění a také jejich závažnost a následnou prognózu. Bylo prokázáno spojení IL-18 s regulací hypertrofie kardiomyocytů, indukci kontraktilní dysfunkce a remodelace extracelulární matrix<sup>70</sup>. U pacientů s IM byla prokázána zvýšená exprese IL-18 v infarktovém ložisku, která korelovala s rozsahem ischemické oblasti. V séru začíná nárůst hladiny IL-18 po 2,2 hod od inzultu a dosahuje vrcholu po 13 hod<sup>71</sup>.

Ve studii Hartforda et al. byla u 1261 pacientů s AKS (42 % se STEMI) sledována korelace s krátkodobou (do 3 měsíců) a dlouhodobou mortalitou (medián 7,6 let) a výskytem některých kardiovaskulárních příhod. Zvýšená hladina IL-18 nebyla spojena signifikantně s krátkodobou celkovou mortalitou (hazard ratio 1,22; 95% IS 0,94 - 1,59; P = 0,14), predikce výskytu srdečního selhání, reinfarktu a kompozitního end-pointu kardiovask. úmrtí, srdečního selhání a IM v krátkodobém horizontu však již signifikantní byla (hazard ratio 1,35; 95% IS 1,20 - 1,51; P < 0,0001). V dlouhodobém sledování byla pozorována signifikantní korelace hladin IL-18 s celkovou mortalitou (hazard ratio 1,19; 95% IS 1,07 - 1,33; P = 0,002), kardiovaskulární mortalitou (hazard ratio 1,36; 95% IS 1,11 - 1,67; P = 0,003) a také v predikci výskytu srdečního selhání, reinfarktu a kompozitního endpointu kardiovask. úmrtí, srdečního selhání a IM<sup>72</sup>. Jako užitečné se jeví také hodnocení poměru interleukinu-18 a protizánětlivého cytokinu interleukinu-10 (IL-10). U 186 pacientů s AKS (40 % se STEMI) byl prokázán při přijetí stanovený poměr IL-18/IL-10 jako nezávislý prediktor výskytu závažných kardiovaskulárních příhod po 1-roce od prodělání AKS (odds ratio 1,91; 95% IS 1,37 - 2,65; P < 0,001)<sup>73</sup>.

### 1.4.2.3. Biomarkery zánětu

Proces zánětu je podstatnou součástí komplexního mechanismu aterosklerózy, která je obecně chápána jako chronický zánětlivý stav, a tedy také akutních koronárních syndromů. Nestabilní aterosklerotický plát s následnou rupturou a nasedající trombózou je klíčovou složkou nečastějšího typu AKS. V nestabilním aterosklerotickém plátu jsou přítomny zánětlivé buňky, zejména makrofágy, v menším rozsahu také T-lymfocyty, dendritické buňky a mastocyty. V případě destabilizace a následné eroze a ruptury aterosklerotického plátu dochází k uvolnění zánětlivých buněk a je také je možno systémově detekovat zvýšené hladiny zánětlivých biomarkerů, například pro-zánětlivých cytokinů a reaktantů akutní fáze. Dostupná evidence prokazuje, že biomarkery zánětu lze využít k predikci budoucího vznik AKS u doposud kardiálně neléčených pacientů, ale také k rizikové stratifikaci pacientů s AKS<sup>74, 75, 76</sup>.

#### C-reaktivní protein

C-reaktivní protein (CRP) je sérový protein, který je součástí systémové zánětlivé odpovědi jako reaktant akutní fáze. Název je odvozen od schopnosti CRP precipitovat C-polysacharid pneumokoků. Syntéza CRP probíhá zejména v hepatocytech, v menším množství pak v monocytech, makrofázích a pravděpodobně také v buňkách hladké svaloviny. Syntéza je vyvolána cytokiny, zejména interleukinem-1 a interleukinem-6. Koncentrace CRP začíná růst 4 - 6 hod od počátku zánětu a jeho hladina dosahuje vrcholu za 1 - 2 dny, poločas je udáván kolem 19 hod. Dominantní úloha CRP se nachází v detekci bakteriální infekce, kde se vyznačuje výbornou senzitivitou. Specifita je ovšem omezená, protože k elevaci hladiny CRP dochází také u celé řady dalších zánětlivých stavů, např. revmatické onemocnění, vaskulitidy, malignity, ale také závažné trauma nebo operační výkon<sup>76, 77</sup>.

Hladina CRP je ve zdravé populaci obecně velmi nízká. Hodnocení hladiny CRP ve zdravé populaci lze ovšem využít k predikci rozvoje kardiovaskulárních onemocnění a to za použití vysoce senzitivních kitů schopných detekovat nízké hladiny tohoto biomarkeru (< 5 mg/l) a selektovat tak pacienty v nejvyšším riziku s potenciálním přínosem z agresivních preventivních opatření<sup>78</sup>.

U pacientů s AKS hodnoty CRP dosahují svého vrcholu za cca 50 hodin od vzniku IM a k normálním hodnotám se vrací po cca 7 dnech. U pacientů s konzervativně léčeným IM se vrcholové hodnoty CRP pohybují v rozmezí 20-250 mg/l<sup>79</sup>. V případě

akutních koronárních syndromů bývá popisována korelace maximální hladiny CRP s rozsahem myokardiální nekrózy. Tato korelace je ovšem nejsilnější v případě konzervativně léčených nemocných nebo po neúspěšné reperfuzi. V případě úspěšné reperfúze, zejména PCI, je tato korelace významně nižší<sup>79, 80</sup>. Vrcholová hodnota CRP je popisována jako nezávislý prediktor remodelace LK<sup>80</sup>. Elevace CRP v akutní fázi IM je dále popisována jako prediktor vzniku mechanických komplikací IM s nejsilnější vahou z běžně užívaných laboratorních markerů<sup>21, 81</sup>.

V prognostické stratifikaci pacientů s AKS je v mnoha pracích popisován prognostický význam v predikci krátkodobé i dlouhodobé mortality po IM a také v riziku vzniku srdečního selhání. Tato závislost je překvapivě silněji vyjádřena u pacientů s NSTEMI, zatímco v případě nemocných se STEMI nejsou data zcela jednoznačná<sup>79</sup>. Jako příklad jedné z novějších a robustních prací lze zmínit studii Schieleho et al. z roku 2010 analyzující 1501 pacientů s AKS (47 % STEMI, 45 % NSTEMI, 7 % UA) a hodnotící prediktivní sílu CRP vůči systému GRACE a také ve vzájemné kombinaci. Odběr CRP byl u všech pacientů realizován při přijetí, medián této vstupní hodnoty CRP byl 6,4 mg/l. Hodnota CRP byla shledána nezávislým prediktorem 30-denní mortality (odds ratio 3,3; 95% IS 1,8 – 5,9). Kombinace s GRACE významně zlepšila prediktivní hodnotu v tomto modelu<sup>82</sup>.

## **Interleukin-6**

Interleukin-6 (IL-6) je součástí rodiny cytokinů, tedy hormonů polypeptidového až proteinového charakteru, které v organismu plní celou řadu regulačních funkcí na buněčné úrovni, včetně regulace zánětu. Interleukin-6 je produkován několika typy buněk, mj. makrofágy, polymorfonukleáry, fibroblasty, buňkami hladké svaloviny a endotelu. Mezi funkce IL-6 patří stimulace produkce protilátek, proliferace T-lymfocytů, indukce syntézy proteinů akutní fáze v játrech (vč. CRP), potenciace hematopoetických růstových faktorů, je využitelný jako marker septických stavů a rovněž je považován za hlavní prokoagulační cytokin. Interleukin-6 je rovněž nalézán v lidských aterosklerotických plátech<sup>83, 84, 85</sup>.

Několik prospektivních prací prokázalo významnou schopnost IL-6 v predikci budoucích kardiovaskulárních příhod u doposud zdravých jedinců a to dokonce nezávisle na vysoce senzitivním CRP<sup>85</sup>.

V populaci pacientů s AKS byl prokázán potenciál IL-6 v predikci komplikací v krátkodobém i dlouhodobém horizontu. Ve studii FRISC-II zahrnující 3269 pacientů

s AKS bez elevací ST byla zvýšená hladina IL-6 (>5 ng/l) spojena s vyšší 6-měsíční i 12-měsíční mortalitou nezávisle na vstupní hladině troponinu T a hs-CRP. V této práci rovněž pacienti s vyšší hladinou IL-6 profitovali více z invazivního přístupu oproti skupině s nízkou hladinou IL-6<sup>86</sup>. Další práce zahrnující tentokrát pacienty se STEMI, u kterých byla hladina IL-6 stanovena 24 hod od vzniku IM prokázala, že ve skupině pacientů s hodnotou IL-6 > 20 pg/ml byl signifikantně zvýšen výskyt úmrtí za hospitalizace a další nežádoucích příhod za hospitalizace (mj. srdečního selhání, arytmií)<sup>87</sup>.

### **Prokalcitonin**

Prokalcitonin (PCT) je polypeptidový řetězec tvořený 116 amiokyselinami, který je prekurzorem hormonu kalcitoninu. U zdravých jedinců je prokalcitonin produkován v C-buňkách štítné žlázy a za normálních okolností je hladina prokalcitoninu v séru nedetekovatelná nebo velmi nízká (<0,5 ng/ml)<sup>88, 89</sup>. K patologické produkci prekurzorů prokalcitoninu dochází u pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy, malobuněčného karcinomu plic, feochromocytomu a některých dalších vzácných neuroendokrinních nádorech<sup>88, 90</sup>. Prokalcitonin je také senzitivním a specifickým markerem zánětu, zejména bakteriální sepse, úroveň zvýšení v plazmě koreluje se závažností infekce a prognózou pacientů<sup>89</sup>. Senzitivita a specificita v tomto případě daleko převyšuje proteiny akutní fáze, jako CRP<sup>91</sup>. Nejsilnějším stimulem uvolnění PCT do cirkulace je bakteriální endotoxin, následovaný prozánětlivými cytokiny<sup>92</sup>. Místem produkce „zánětem mediovaného“ PCT jsou plicní a intestinální neuroendokrinní buňky a dále zřejmě také hepatocyty<sup>93</sup>. V případě podání bakteriálního endotoxinu dochází k vzestupu PCT za 3 - 6 hodin a vrcholu je dosaženo během 6 - 8 hodin. Jedná se tedy o rychlejší reakci, než v případě CRP, ale pomalejší vzestup, než u IL-6, které svého vrcholu dosáhne již za 180 min od inzultu<sup>93, 94</sup>.

Určité kontroverze panují ohledně vstupní hladiny prokalcitoninu u pacientů s AKS – některé práce potvrzují zvýšenou hladinu prokalcitoninu u pacientů s AKS<sup>95, 96</sup>, ve studiích jiných autorů je dokumentováno, že v případě nekomplikovaného infarktu myokardu se pohybují plazmatické koncentrace PCT v normálních mezích<sup>97, 98</sup>.

Využití PCT v prognostické stratifikaci pacientů s AKS dokládá několik studií. Práce Kellyho et al. analyzovala 977 pacientů s AIM s ohledem na výskyt MACE během mediánu sledování 671 dní. Podle této analýzy byla zvýšená hodnota PCT spojena nezávisle s výskytem MACE, ale také dysfunkce a remodelace LK po proběhlém IM<sup>99</sup>.

Další studie zahrnovala 2131 pacientů s ICHS, vyšetřených akutně pro bolesti na hrudi, u nichž byl v rámci vstupního hodnocení proveden odběr PCT, u 831 nemocných byl prokázán akutní koronární syndrom (v případě 126 pacientů STEMI), u 1300 nemocných se jednalo o stabilní anginu pectoris. Při následném sledování s mediánem 3,6 let byla nalezena silná korelace vyšších hladin prokalcitoninu s výskytem nežádoucích příhod, rovněž ve skupině pacientů s AKS byla zaznamenána vyšší hladina PCT oproti skupině se stabilní anginou pectoris. V Coxově regresní analýze byla prokázána nezávislá korelace koncentrace PCT ve vztahu ke kardiovaskulární mortalitě<sup>100</sup>.



## 2. Cíle práce

**Hypotéza:** V populaci pacientů s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST segmentu poskytne v odhadu krátkodobé prognózy cystatin C, resp. interleukin-6 a prokalcitonin lepší prognostickou informaci než jiné ukazatele renálních funkcí, resp. zánětu a jiné klasické prognostické markery.

**Hlavní cíl:** Stanovení prognostické síly vybraných biomarkerů funkce ledvin (urea, kreatinin, cystatin C) a zánětu (interleukin-6, prokalcitonin, CRP) v predikci nemocniční mortality u pacientů s akutním STEMI a srovnání s dalšími prognostickými markery, zejména GRACE skóre.

**Dílčí cíle:**

- Stanovení prognostické síly vybraných biomarkerů k výskytu velkých kardiálních nežádoucích událostí (MACE) za hospitalizace u pacientů s akutním STEMI.
- Stanovení prognostické síly vybraných biomarkerů k rozvoji akutního renálního poškození za hospitalizace u pacientů s akutním STEMI.
- Analýza distribuce hodnot cystatinu C, interleukinu-6 a prokalcitoninu u pacientů s akutním STEMI.

### **3. Soubor a metodika**

#### **3.1 Soubor pacientů**

Práce byla koncipována jako prospektivní observační studie. Do studie bylo zařazeno 659 konsektivních pacientů hospitalizovaných s diagnózou akutního infarktu myokardu s elevacemi ST segmentu (STEMI) na jednotce intenzivní péče I. interní kliniky – kardiologické Fakultní nemocnice Olomouc v období leden 2012 až prosinec 2013.

Žádné vylučující kritérium nebylo uplatněno.

Diagnóza STEMI byla určena podle platných doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti<sup>1, 3</sup>, tzn. na základě klinické symptomatologie konzistentní s příznaky myokardiální ischémie, přítomnosti příslušných změn na elektrokardiografii (elevací ST segmentu, event. přítomnosti nově vzniklé blokády levého Tawarova raménka) a detekce vzestupu a/nebo poklesu vysoce senzitivního troponinu T s alespoň jednou hodnotou nad diagnostický cut-off 14 ng/l.

Všichni pacienti podstoupili bezprostředně po přijetí koronarografické vyšetření a případně perkutánní koronární intervenci, pokud byla shledána jako indikovaná.

Pacienti byli léčeni v souladu s platnými klinickými doporučenými postupy pro léčbu akutního STEMI<sup>3</sup>. Předléčení duální antiagregační terapií a podání antikoagulace bylo realizováno v přednemocniční etapě, nebo nejpozději na katetrizačním sále. Za hospitalizace byla zahájena standardní farmakoterapie zahrnující ACE inhibitor, betablokátor, vysoce dávkovaný statin a duální antiagregační terapii, jakmile to bylo možné a v nepřítomnosti kontraindikací pro daný typ léčby.

#### **3.2 Klinické hodnocení a sledování**

U všech pacientů byl při přijetí zhodnocen hemodynamický stav, včetně stanovení vstupní úrovně srdečního selhání podle Killipovy klasifikace (Killip I-IV).

Vstupně bylo provedeno transtorakální echokardiografické vyšetření na přístroji Vivid 7 (GE Healthcare Technologies, Waukesha, Wisconsin, USA) se sondou M3S (2-

5 MHz) zaměřené zejména na kvantifikaci morfologie levé komory srdeční, regionální a globální systolickou funkci.

U pacientů byla sledována hospitalizační mortalita a výskyt komplikací za hospitalizace. Jako samostatná kategorie byl hodnocen výskyt MACE („velkých nežádoucích kardiálních událostí“) za hospitalizace. Skupina MACE byla definována jako kompozit úmrtí za hospitalizace, reinfarktu, in-stent trombózy a iktu.

Podle vstupních hodnot bylo kalkulováno GRACE score pro predikci nemocniční mortality pomocí Grangerovy metody<sup>51</sup>.

### 3.2 Laboratorní vyšetření

U všech pacientů byl při přijetí proveden standardní laboratorní odběr periferní venózní krve, který obsahoval mj. hs-troponin T, NT-proBNP, ureu, kreatinin, cystatin C, hs-CRP, interleukin 6 a prokalcitonin.

Odběr krve byl proveden až po realizaci akutního koronarografického vyšetření a případné PCI. Průměrný čas laboratorního odběru od přijetí (tzn. vstup do nemocnice, časově ještě před realizací koronarografie) byl 109 min ( $\pm$  36 min). Všechny vzorky byly předány do laboratoře k bezprostřednímu zpracování.

Všechny laboratorní analýzy byly provedeny v certifikované laboratoři FN Olomouc. Pro laboratorní analýzy byl využit automatizovaný modulární analyzátor Hitachi Cobas 8000 (Hitachi Ltd., Tokyo, Japan) s využitím standardizovaných souprav firmy Roche (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Hladiny troponinu T (TnT) a natriuretického peptidu (NT-proBNP) byly stanovovány elektrochemiluminiscenční analýzou (ECLIA) s použitím kitů Troponin T hs (cut-off hodnota 14 ng/l, mez detekce 5 ng/l, CV při hodnotě 13 ng/l na úrovni 10%, intra-assay CV <4,8%, inter-assay CV <5,2%) a proBNP II (cut-off hodnota 125 ng/l, mez detekce 5 ng/l, intra-assay CV <1,8%, inter-assay CV <3,1%).

Urea a kreatinin byly stanoveny absorpční spektrofotometrií za použití modulu c702. Cystatin C byl stanoven pomocí imunoturbidimetrie na modulu c502.

Glomerulární filtrace z kreatininu byla kalkulována pomocí rovnice MDRD a z cystatinu použitím Grubbovy rovnice jako absolutní – vztažená k aktuální tělesné hmotnosti a výšce (respektive povrchu těla) pacienta a absolutní – vztažená k “ideální” hodnotě tělesného povrchu 1,73 m<sup>2</sup>.

C-reaktivní protein byl stanoven pomocí imunoturbidometrie za použití modulu c702, kitu C-Reactive Protein Gen.3 (mez detekce 0,3-350 mg/L).

Hodnoty interleukinu 6 a prokalcitoninu byly stanoveny na principu elektrochemiluminiscenční imunoanalýzy (ECLIA) modulem e60S soupravami Elecsys PCT Brahms a Elecsys IL-6.

### 3.3 Statistické metody

Ke statistickému zpracování dat byl využit statistický software IBM SPSS 22 for Windows (Release 22.0.0, IBM Corporation 2013); R 3.0.2 (R Development Core Team (2014) a Analyse-it verze 4.80.9 (Analyse-it Software, Ltd., United Kingdom).

Pro popis souboru byla využita standardní deskriptivní statistika – absolutní a relativní četnost pro kategoriální parametry, pro spojité parametry byl určen průměr se směrodatnou odchylkou (SO) a medián s 5. a 95. percentilem. Shapiro-Wilkovými testy normality bylo prokázáno, že většina veličin nemá normální distribuci, proto byly pro zpracování použity neparametrické metody.

Statistická signifikance rozdílů mezi podskupinami byla testována použitím Mann-Whitney testu pro spojité veličiny. Dále bylo pro srovnání rozdílů mezi kategoriemi (nemocniční mortalita, MACE) použit Fisherův exaktní test s Bonferroniho korekcí signifikance. V analýze podskupin podle tercilů vybraných biomarkerů byly kategoriální parametry testovány pomocí ML chi kvadrát testu a spojité parametry testovány pomocí Kruskalova-Wallisova testu.

Pro identifikaci optimální cut-off hodnoty pro rozlišovací oblast kvantitativních a kategorických veličin byla použita ROC (receiver operating curve) analýza. Výsledek ROC analýzy byla popsán kvantitativně jako plocha pod křivkou (area under the curve – AUC).

Korelační koeficienty byly stanoveny Pearsonovou korelační analýzou.

V analýze změny predikce jednotlivých end-pointů při kombinaci dvou prognostických markerů byla použita analýza dle deLonga.

Analýza logistické regrese byla použita ke stanovení rizikových faktorů pro hospitalizační mortalitu a výskyt MACE.

Všechny testy byly provedeny na úrovni signifikance 0,05.

### **3.4 Etické aspekty práce**

Studie probíhala v souladu s etickými principy biomedicínského výzkumu a Helsinskou deklarací z roku 1975 (podle revizí v letech 2004 a 2008). Všichni pacienti podepsali obecný informovaný souhlas s využitím anonymizovaných laboratorních a klinických výsledků pro účely biomedicínského výzkumu.

V rámci této studie nebyl prováděn žádný terapeutický nebo diagnostický zásah nad rámec běžné klinické praxe na našem pracovišti v době konání studie.

## 4. Výsledky

### 4.1 Charakteristika souboru a klinické výsledky

Do této prospektivní práce bylo zařazeno 659 pacientů (479 mužů, průměrný věk 65,0 let) s diagnózou akutního infarktu myokardu s elevacemi ST segmentu (STEMI). Podrobná popisná charakteristika souboru, zahrnující demografické, anamnestické a některé vstupní klinické údaje, je uvedena v tabulce 8.

U podstatné části pacientů byly přítomny rizikové faktory aterosklerózy, v nejvyšší míře arteriální hypertenze u 405 pacientů (61,5 %), následována aktivním kuřáctvím u 234 (49,9 %) pacientů.

Při hodnocení lokalizace infarktu myokardu podle vstupního EKG, byl u největší části pacientů lokalizován IM na přední stěně (311, tj. 47,2 %). Při propuštění byl v 390 (59,2 %) případech AKS hodnocen jako Q-infarkt myokardu, u 257 (39,0 %) jedinců pak jako nonQ-infarkt myokardu.

Koronární angiografie byla provedena u všech pacientů, v případě 617 (93,6 %) pacientů následovalo provedení perkutánní koronární intervence. V případě 292 pacientů (44,3 %) byla významná stenóza koronární tepny (definováno jako > 50 % stenóza na hlavní koron. tepně nebo jejich větvích s diametrem nad 1,5 mm) přítomna jen na 1 koronární tepně, u 206 (31,3 %), resp. 146 (22,2 %) na 2, resp. 3 koronárních tepnách. U 4 (0,6 %) pacientů nebyla nalezena při angiografii žádná významná koronární stenóza, u těchto jedinců tedy došlo zřejmě k reperfuzi koronárního řečiště před přijetím spontánně, nebo v důsledku podání vstupní antitrombotické léčby, případně se mohlo jednat o infarkt myokardu 2. typu.

Medián doby od počátku klinických příznaků srdeční ischemie do reperfúze byl 4,03 hod (5. percentil 1,50 hod; 95. percentil 18,25 hod; průměr 6,72 hod; SO 10,27 hod).

**Tabulka 8 – Popisná charakteristika souboru pacientů**

		N (%) / průměr (SO); medián (5.; 95. percentil)
<b>Základní parametry</b>		
Pohlaví	Muži	479 (72,7 %)
	Ženy	180 (27,3 %)
Věk		65,0 (12,5); 65,0 (44,0; 86,0)
Hmotnost (kg)		83,7 (28,8); 82,0 (60,0; 109,0)
Výška (cm)		175,5 (82,1); 172,0 (155,0; 185,0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		28,5 (11,8); 27,7 (22,4; 34,8)
BSA (m <sup>2</sup> )		1,97 (0,52); 1,95 (1,62; 2,27)
Kouření	Nekuřák	311 (49,9 %)
	Současný kuřák	234 (37,6 %)
	Ex-kuřák	78 (12,5 %)
Art. hypertenze		405 (61,5 %)
Dyslipidémie léčená farmakologicky		155 (23,5 %)
Diabetes mellitus		164 (24,9 %)
Anamnéza ICHS		115 (17,5 %)
Lokalizace IM dle EKG	Přední stěna	311 (47,2 %)
	Spodní stěna	252 (38,2 %)
	Boční stěna	59 (9,0 %)
	Zadní stěna (true posterior)	10 (1,5 %)
	LBBB	4 (0,6 %)
	Nejasný/jiný	23 (3,5 %)
Finální diagnóza	Q-IM	390 (59,2 %)
	nonQ-IM	257 (39 %)
Koronární angiografie	0-vessel disease	4 (0,6 %)
	1-vessel disease	292 (44,3 %)
	2-vessel disease	206 (31,3 %)
	3-vessel disease	146 (22,2 %)

V tabulce 9 jsou shrnuty vstupní parametry sledovaných biomarkerů renálních funkcí, vč. kalkulovaných hodnot glomerulární filtrace a také zánětlivých ukazatelů (CRP, interleukin-6, prokalcitonin).

Dále jsou uvedeny vstupní hodnoty některých další etablovaných prognostických faktorů u AKS pro další komparaci. Z laboratorních parametrů je zvolen vysoce senzitivní troponin T a NT-proBNP. Dále ze skórovacích systémů vstupní úroveň srdečního selhání hodnocená Killipovou klasifikací a GRACE skóre. Jako další „klasický“ prognostický marker je uvedena systolická funkce levé komory srdeční vyjádřena hodnotou ejekční frakce (EF LK).

**Tabulka 9 – Vstupní hodnoty sledovaných biomarkerů a některých dalších prognostických ukazatelů**

	N (%) / průměr (SO); medián (5.; 95. percentil)
<b>Biomarkery renálních funkcí</b>	
Urea (mmol/l)	6,7 (3,6); 5,8 (3,4; 12,7)
Kreatinin (μmol/l)	86,0 (45,7); 76,0 (52,0; 148,0)
Cystatin C (mg/l)	1,0 (0,5); 0,9 (0,6; 1,7)
GF z cystatinu C relativní (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	1,6 (0,9); 1,5 (0,5; 2,8)
GF z cystatinu C absolutní (ml/min/akt. BSA)	1,9 (1,3); 1,6 (0,6; 3,6)
GF z kreatininu MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	1,3 (0,4); 1,4 (0,6; 1,9)
<b>Biomarkery zánětu</b>	
CRP (mg/l)	18,7 (44,1); 4,3 (0,8; 101,9)
IL-6 (ng/l)	73,1 (373,9); 15,1 (3,7; 194,9)
PCT (μg/l)	0,2 (0,9); 0,1 (0,0; 1,0)
<b>Klasické prognostické markery</b>	
hs-troponin T (μg/l)	3,9 (4,0); 2,6 (0,1; 10,0)
NT-proBNP (ng/l)	2 772,8 (5 486,1); 982,7 (88,8; 10 227,0)
Killip	I 582 (88,3 %)
	II 42 (6,4 %)
	III 21 (3,2 %)
	IV 14 (2,1 %)
EF LK (%)	44,7 (9,5); 45,0 (38,5; 50,9)
GRACE	111,6 (29,4); 108,9 (69,8; 159,5)



**Tabulka 10 – Klinické výsledky (end-pointy)**

		N (%)
<b>End-pointy</b>		
Úmrtí za hospitalizace	Ne	632 (96,0 %)
	Ano	26 (4,0 %)
MACE	Ne	614 (93,2 %)
	Ano	45 (6,8 %)

Jako primární klinický end-point byla hodnocena hospitalizační mortalita a dále přítomnost MACE. Z tohoto pohledu byl pro následné hodnocení soubor rozdělen vždy do 2 skupin podle přítomnosti uvedených end-pointů, jak je uvedeno v tabulce 10.

V tabulce 11 a 12 je uvedeno rozdělení do tercilů podle hodnot cystatinu C a interleukinu-6 ve vztahu k demografické charakteristice, dalším biomarkerům a prognostickým markerům a také k výskytu sledovaných end-pointů. V případě cystatinu C i IL-6 lze pozorovat, s nárůstem hladiny daných markerů vyjádřených tercily, signifikantní nárůst věku pacientů, hladiny dalších biomarkerů i prognostických markerů (Killip, GRACE skóre) i výskyt sledovaných end-pointů.

Hodnota cystatinu C korelovala statisticky signifikantně se vstupní úrovní srdečního selhání vyjádřenou Killipovou klasifikací ( $r = 0,298$ ;  $P < 0,05$ ) a také vstupní hodnotou NT-proBNP ( $r = 0,427$ ;  $P < 0,05$ ), korelace se vstupní hodnotou troponinu T nebyla statisticky signifikantní ( $r = 0,023$ ;  $P = \text{NS}$ ).

Vstupní hladina IL-6 korelovala statisticky signifikantně pouze se vstupní hodnotou NT-proBNP ( $r = 0,111$ ;  $P < 0,05$ ), korelace s úrovní srdečního selhání podle Killipovy klasifikace ( $r = 0,058$ ;  $P = \text{NS}$ ) a vstupní hladinou troponinu T ( $r = 0,012$ ;  $P = \text{NS}$ ) nebyla statisticky signifikantní.

V případě prokalcitoninu byla korelační analýzou prokázána statisticky signifikantní korelace vstupní hodnoty tohoto biomarkeru se vstupní úrovní srdečního selhání vyjádřenou Killipovou klasifikací ( $r = 0,319$ ;  $P < 0,05$ ) a vstupní hodnotou NT-proBNP ( $r = 0,257$ ;  $P < 0,05$ ), v případě troponinu T nebylo signifikantní korelace opět dosaženo ( $r = -0,018$ ;  $P = \text{NS}$ ).

**Tabulka 11 – Rozdělení souboru pacientů do tercilů podle hodnot cystatinu C s popisem základní charakteristiky, biomarkerů, dalších prognostických marker a výskytem end-pointů**

<b>Cystatin C (mg/l) - tercily</b>		≤ 0,8 mg/l (N = 231)	0,8–1,0 mg/l (N = 213)	> 1,0 mg/l (N = 215)	P-hodnota
<b>Základní parametry</b>					
Pohlaví	Muži	181 (78,4 %)	153 (71,8 %)	145 (67,4 %)	<b>0,032</b>
	Ženy	50 (21,6 %)	60 (28,2 %)	70 (32,6 %)	
Věk		58,0 (40,0; 76,0)	65,0 (47,0; 84,0)	72,0 (49,0; 88,0)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Biomarkery funkce ledvin a zánětu</b>					
Urea (mmol/l)		5,0 (3,0; 8,0)	5,8 (3,7; 9,2)	7,7 (4,2; 19,6)	<b>&lt; 0,001</b>
Kreatinin (μmol/l)		68,0 (48,0; 91,0)	74,0 (56,0; 100,0)	99,0 (69,0; 215,0)	<b>&lt; 0,001</b>
Cystatin C (mg/l)		0,7 (0,4; 0,8)	0,9 (0,8; 1,0)	1,2 (1,0; 2,8)	–
GF z cystatinu C relativní (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		1,5 (1,5; 5,0)	1,5 (1,4; 1,9)	1,0 (0,2; 1,4)	<b>&lt; 0,001</b>
GF z cystatinu C absolutní (ml/min/akt. BSA)		2,6 (1,5; 7,9)	1,8 (1,5; 2,4)	1,1 (0,4; 1,6)	<b>&lt; 0,001</b>
GF z kreatininu MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		1,5 (1,2; 2,1)	1,4 (1,0; 1,8)	1,0 (0,4; 1,5)	<b>&lt; 0,001</b>
CRP (mg/l)		3,5 (0,7; 28,0)	4,0 (0,7; 82,9)	7,0 (1,0; 206,0)	<b>&lt; 0,001</b>
IL-6 (ng/l)		9,8 (3,1; 51,8)	15,3 (3,3; 124,1)	28,6 (4,2; 746,9)	<b>&lt; 0,001</b>
PCT (μg/l)		0,0 (0,0; 0,1)	0,1 (0,0; 0,5)	0,1 (0,0; 3,4)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Další prognostické markery</b>					
hs-troponin T (μg/l)		2,7 (0,2; 10,0)	2,2 (0,1; 10,0)	3,4 (0,1; 10,0)	<b>0,036</b>
NT-proBNP (ng/l)		523,9 (65,0; 3 456,5)	1 007,0 (118,2; 7 799,0)	2 249,0 (158,8; 35 000,0)	<b>&lt; 0,001</b>
Killip	I	226 (97,8 %)	187 (87,8 %)	169 (78,6 %)	<b>&lt; 0,001</b>
	II	4 (1,7 %)	16 (7,5 %)	22 (10,2 %)	
	III	1 (0,4 %)	8 (3,8 %)	12 (5,6 %)	
	IV	0 (0,0 %)	2 (0,9 %)	12 (5,6 %)	
GRACE		97,1 (62,3; 134,8)	110,0 (71,8; 154,0)	126,2 (81,5; 205,0)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>End-pointy</b>					
Úmrtí za hospitalizace		2 (0,9 %)	3 (1,4 %)	21 (9,8 %)	<b>&lt; 0,001</b>
Akutní renální poškození		0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	19 (8,8 %)	<b>&lt; 0,001</b>
MACE		11 (4,8 %)	10 (4,7 %)	24 (11,2 %)	<b>0,012</b>

**Tabulka 12 – Rozdělení souboru pacientů do tercilů podle hodnot interleukinu-6 s popisem základní charakteristiky, biomarkerů, dalších prognostických marker a výskytem end-pointů**

Interleukin-6 (ng/l) – tercily		≤ 9,5 (N = 218)	9,5–22,0 (N = 217)	> 22,0 (N = 224)	P-hodnota
<b>Základní parametry</b>					
Pohlaví	Muži	169 (77,6 %)	162 (74,7 %)	151 (67,5 %)	0,136
	Ženy	49 (22,4 %)	55 (25,3 %)	73 (32,5 %)	
Věk		63,0 (41,0; 81,0)	64,0 (47,0; 84,0)	71,0 (48,0; 88,0)	< 0,001
<b>Biomarkery funkce ledvin a zánětu</b>					
Urea (mmol/l)		5,5 (3,5; 8,3)	5,4 (3,2; 9,7)	6,6 (3,3; 18,4)	< 0,001
Kreatinin (μmol/l)		72,0 (52,0; 109,0)	73,0 (51,0; 112,0)	82,0 (51,0; 212,0)	< 0,001
Cystatin C (mg/l)		0,8 (0,6; 1,4)	0,9 (0,6; 1,3)	1,0 (0,7; 2,6)	< 0,001
GF z cystatinu C relativní (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		1,5 (0,9; 2,1)	1,5 (0,9; 2,3)	1,4 (0,3; 1,5)	< 0,001
GF z cystatinu C absolutní (ml/min/akt. BSA)		1,5 (0,6; 2,7)	1,5 (0,7; 2,9)	1,5 (0,5; 3,2)	0,039
GF z kreatininu MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		1,5 (0,9; 1,6)	1,4 (0,9; 1,6)	1,2 (0,4; 1,5)	< 0,001
CRP (mg/l)		2,8 (0,6; 11,7)	4,6 (0,9; 23,6)	15,0 (1,3; 196,4)	< 0,001
IL-6 (ng/l)		6,1 (2,3; 9,0)	15,1 (9,9; 20,6)	51,3 (23,4; 659,6)	–
PCT (μg/l)		0,0 (0,0; 0,1)	0,1 (0,0; 0,2)	0,1 (0,0; 2,7)	< 0,001
<b>Další prognostické markery</b>					
hs-troponin T (μg/l)		1,0 (0,0; 8,0)	3,0 (0,2; 10,0)	4,2 (0,1; 10,0)	< 0,001
NT-proBNP (ng/l)		380,7 (51,6; 3 508,0)	920,0 (144,4; 6 219,0)	2 476,0 (318,1; 35 000,0)	< 0,001
Killip	I	211 (97,3 %)	194 (89,7 %)	177 (79,5 %)	< 0,001
	II	6 (2,0 %)	16 (6,2 %)	20 (8,6 %)	
	III	0 (0,0 %)	6 (3,4 %)	15 (7,3 %)	
	IV	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	12 (4,6 %)	
GRACE		97,5 (60,9; 139,4)	107,7 (76,7; 155,7)	121,3 (76,6; 202,2)	< 0,001
<b>End-pointy</b>					
Úmrtí za hospitalizace		2 (1,2 %)	1 (0,7 %)	23 (10,3 %)	< 0,001
MACE		3 (2,4 %)	10 (5,8 %)	32 (13,6 %)	< 0,001

Kategoriální parametry jsou popsány absolutní (relativní) četností a testovány pomocí ML chi kvadrát testu.

Spojité parametry jsou popsány mediánem (5.; 95. percentilem) a testovány pomocí Kruskalova-Wallisova testu.

## 4.2 Predikce nemocniční mortality

Během hospitalizace zemřelo 26 pacientů (4 %). V podskupině nemocných hodnocených výstupní diagnózou Q-infarktu myokardu byla mortalita 5,4 %, v podskupině pacientů hodnocených jako nonQ-infarkt myokardu pouze 0,4 %.

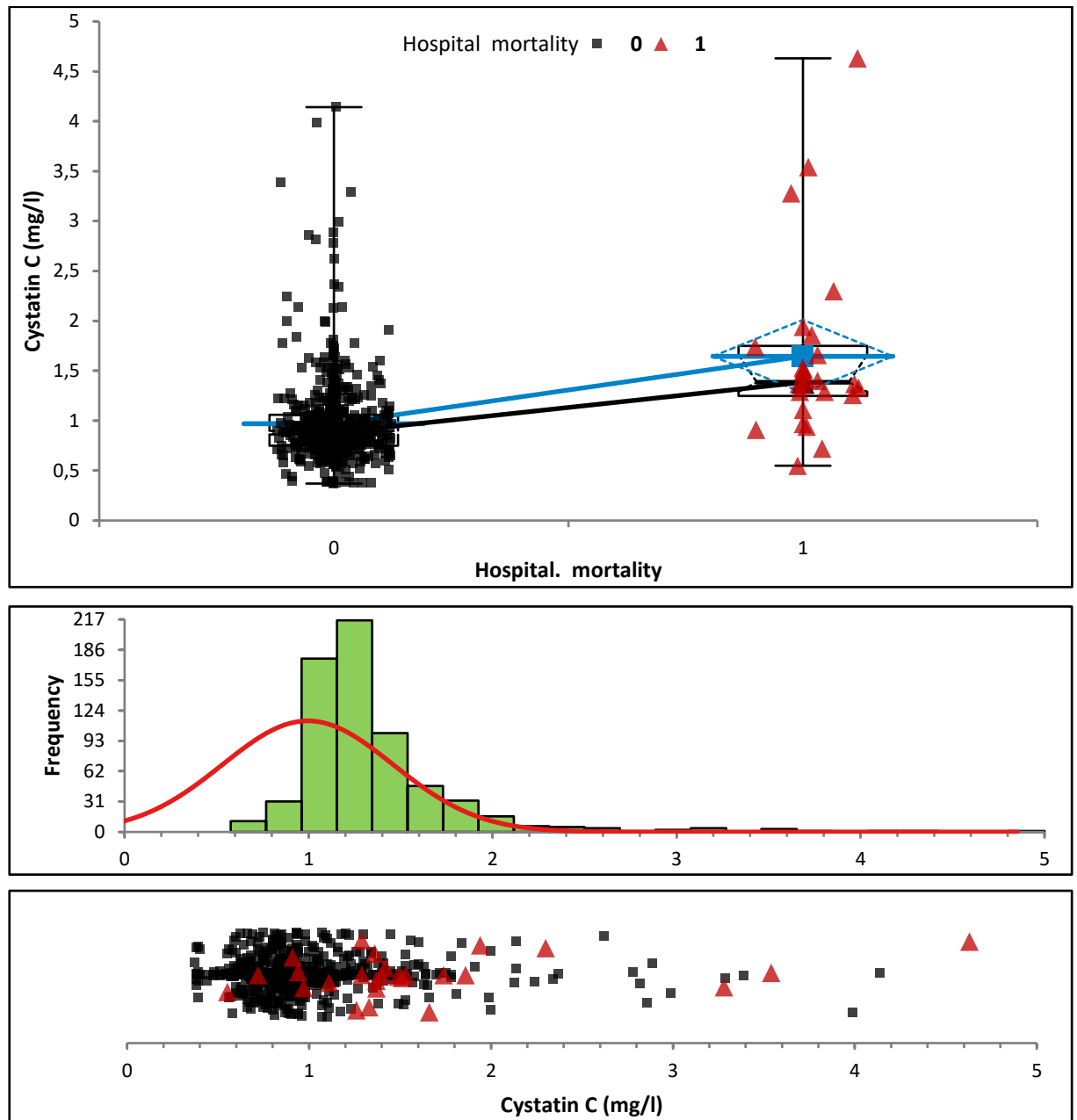
Sérové hladiny biomarkerů renálních funkcí, zánětlivých ukazatelů a také hs-troponinu T a NT-proBNP byly signifikantně vyšší ve skupině zemřelých za hospitalizace oproti přeživším pacientům, jak je uvedeno v tabulce 13.

V grafech 1-5 je zobrazena distribuce sérových hladin a rozdíly hodnot ve skupinách podle výskytu nemocniční mortality pro cystatin C (graf 1), interleukin-6 (graf 2), prokalcitonin (graf 3), hs-troponin T (graf 4) a NT-proBNP (graf 5).

**Tabulka 13 – Rozdíly v sérových hladinách vybraných biomarkerů ve skupině zemřelých za hospitalizace a u pacientů bez výskytu tohoto end-pointu (uvedeno jako průměr ± SO)**

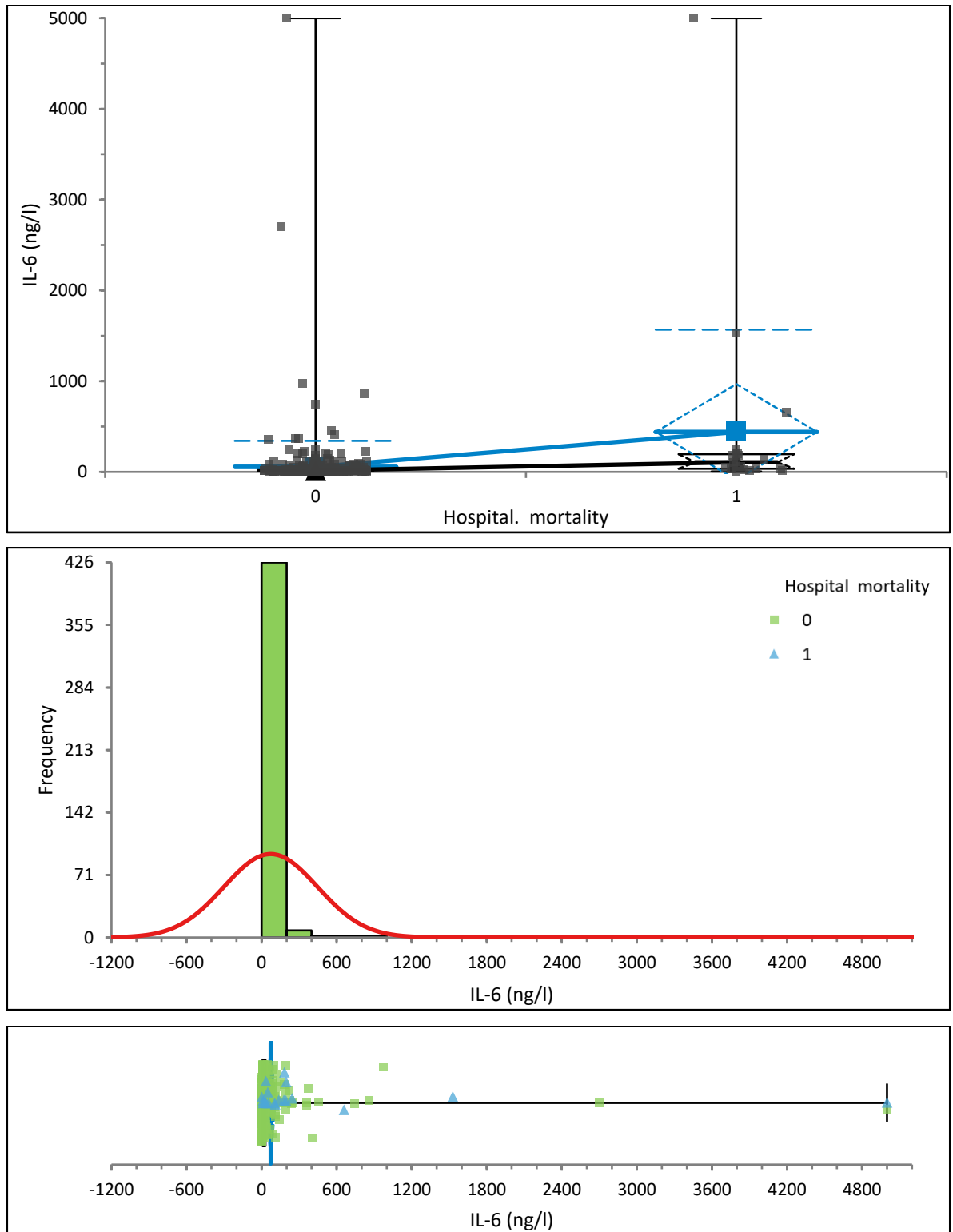
	<b>Zemřelí za hospitalizace</b>	<b>Přeživší hospitalizaci</b>	<b>P-hodnota</b>
<b>Biomarkery renálních funkcí</b>			
Urea (mmol/l)	11,8 ± 8,4	6,5 ± 3,1	<b>&lt;0,001</b>
Kreatinin (μmol/l)	143,0 ± 106,8	83,6 ± 39,7	<b>&lt;0,001</b>
Cystatin C (mg/l)	1,65 ± 0,91	0,97 ± 0,41	<b>&lt;0,001</b>
GF z cystatinu - relativní (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,73 ± 0,38	1,65 ± 1,17	<b>&lt;0,001</b>
GF z kreatininu MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,83 ± 0,38	1,34 ± 0,36	<b>&lt;0,001</b>
<b>Biomarkery zánětu</b>			
CRP (mg/l)	67,06 ± 89,43	16,72 ± 40,13	<b>0,001</b>
IL-6 (ng/l)	439,72 ± 1127,61	55,83 ± 287,46	<b>&lt;0,001</b>
PCT (μg/l)	0,75 ± 1,40	0,22 ± 0,90	<b>&lt;0,001</b>
<b>Další biomarkery</b>			
hs-troponin T (μg/l)	6,304 ± 5,634	3,819 ± 3,868	<b>&lt;0,001</b>
NT-proBNP (ng/l)	12 238 ± 13675	2 377 ± 4466	<b>&lt;0,001</b>

**Graf 1 – Distribuce hladin cystatinu C a rozdíly ve skupinách podle výskytu nemocniční mortality**



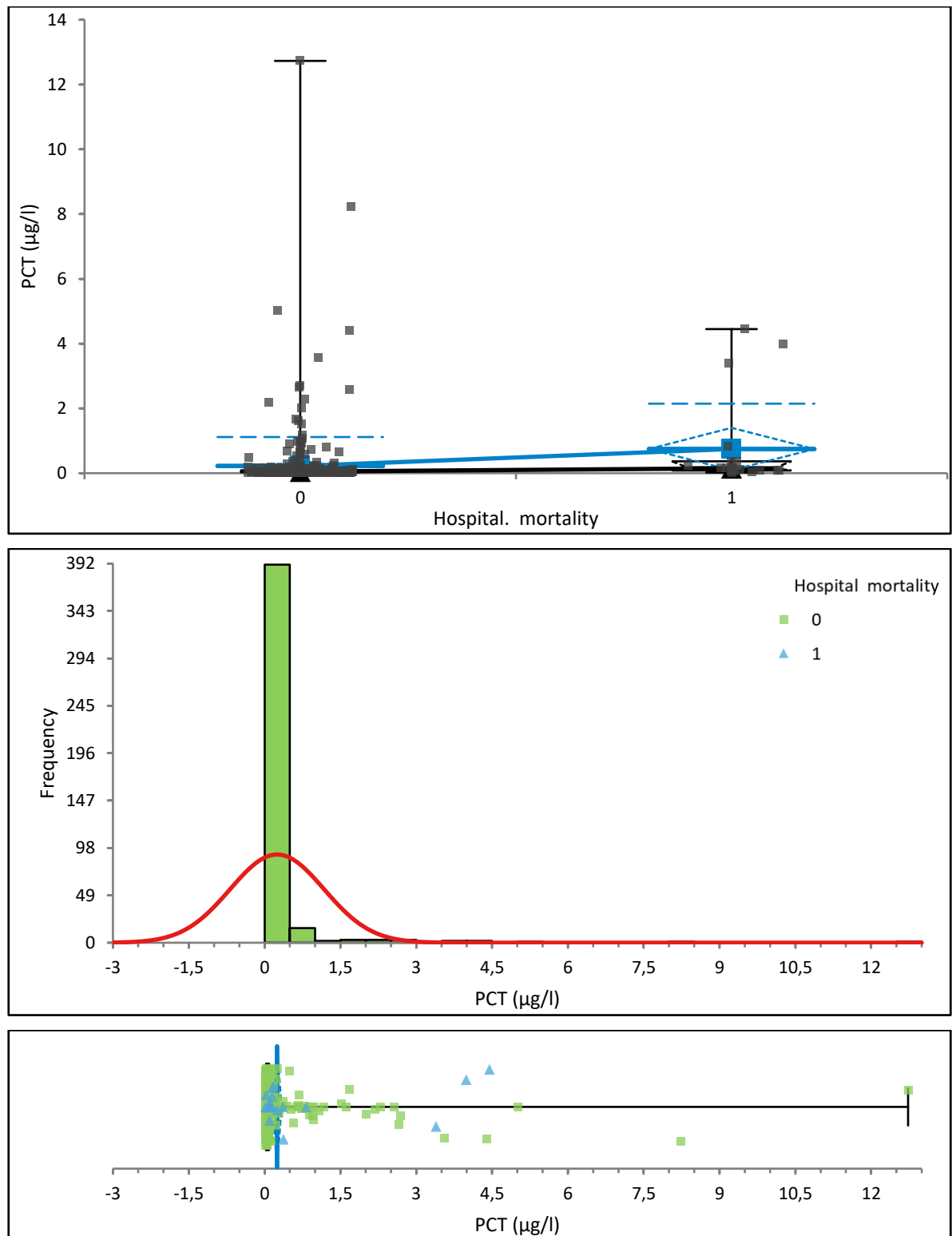
(hospital. mortalita: 0 - přeživší; 1 - zemřelí za hospitalizace)

**Graf 2 – Distribuce hladin interleukinu 6 a rozdíly ve skupinách podle výskytu nemocniční mortality**



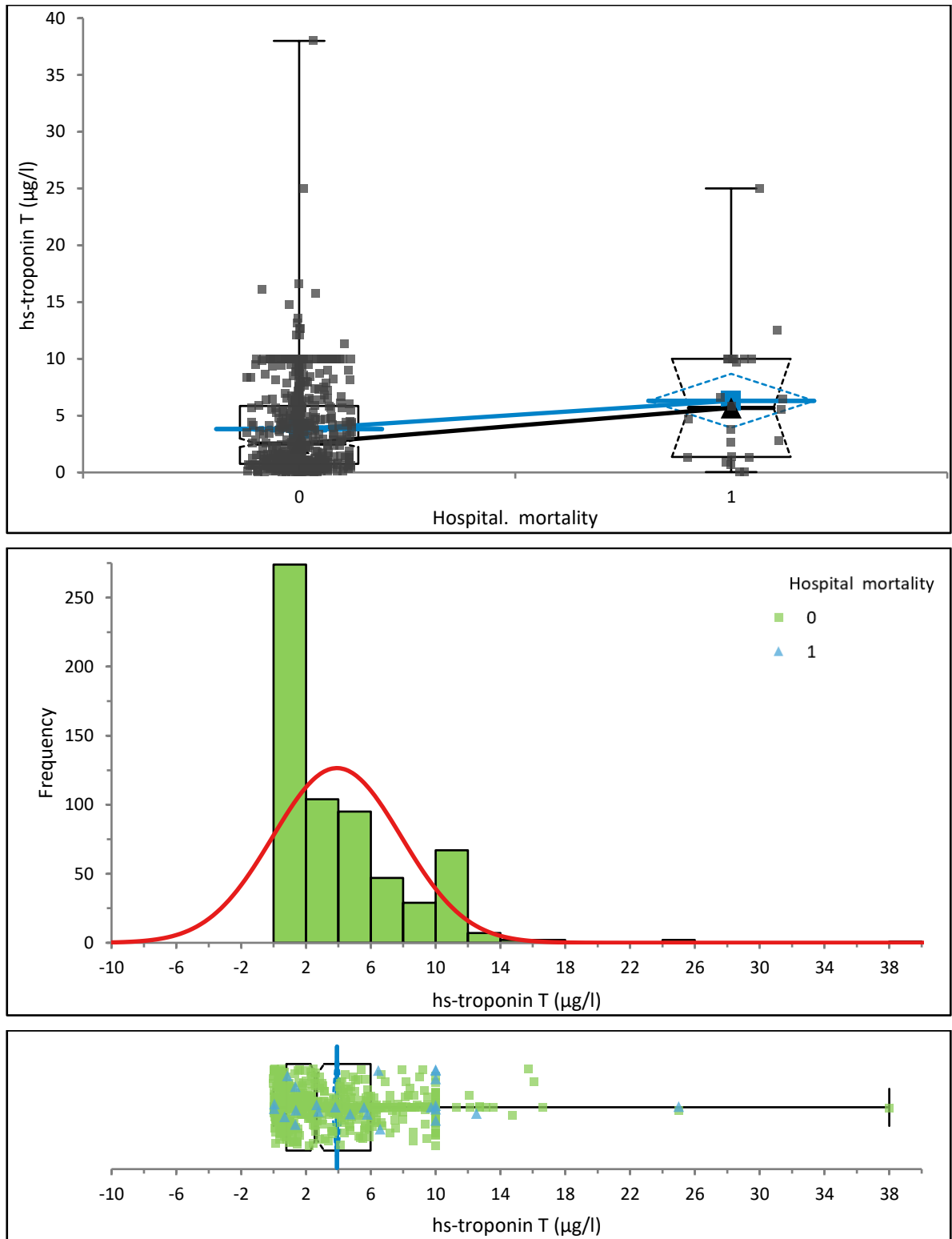
(hospital. mortality: 0 - přeživší; 1 - zemřelí za hospitalizace)

**Graf 3 – Distribuce hladin prokalcitoninu a rozdíly ve skupinách podle výskytu nemocniční mortality**



(hospital. mortalita: 0 - přeživší; 1 - zemřeli za hospitalizace)

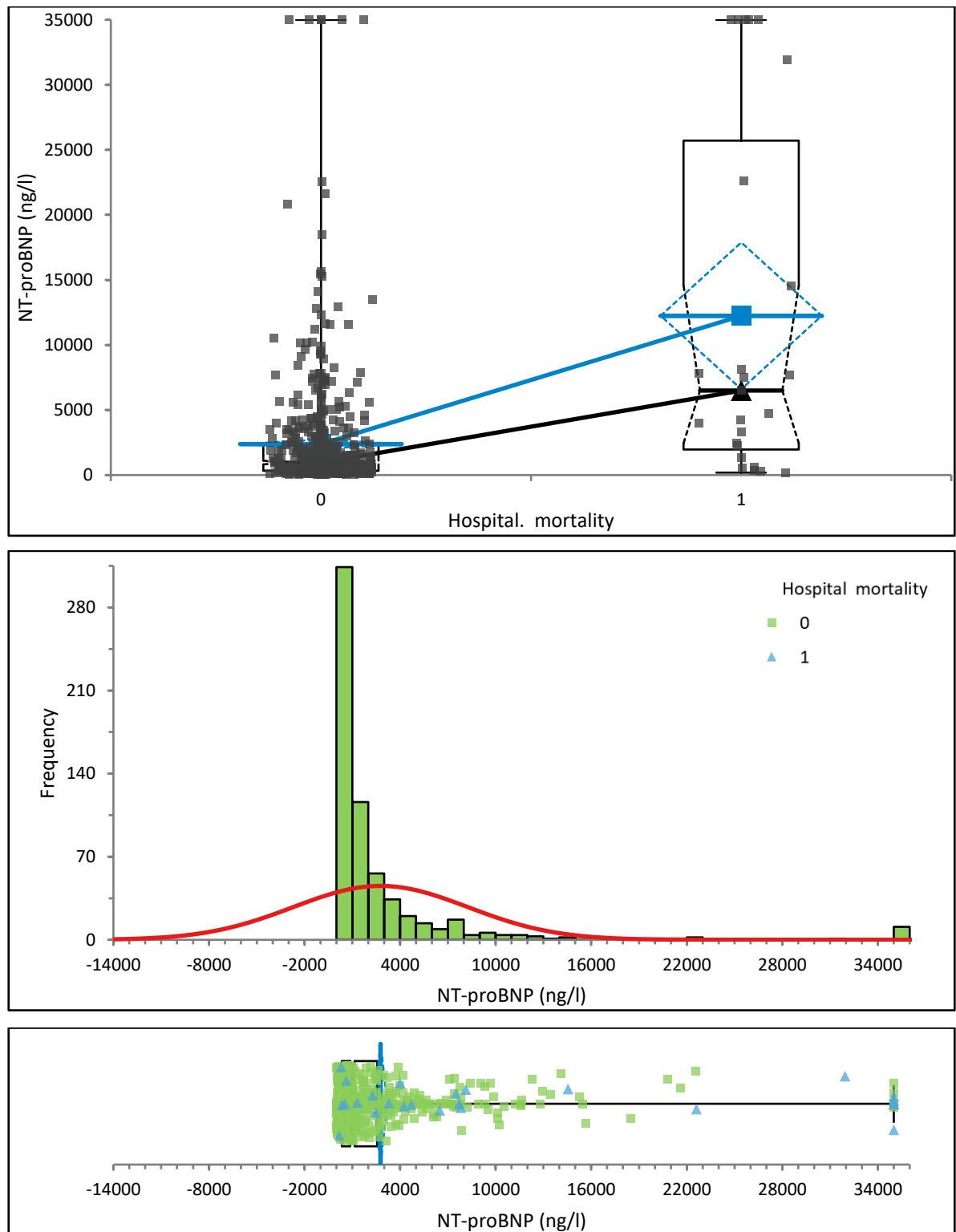
**Graf 4 – Distribuce hladin hs-troponinu T a rozdíly ve skupinách podle výskytu nemocniční mortality**



(hospital. mortalita: 0 - přeživší; 1 - zemřeli za hospitalizace)



**Graf 5 – Distribuce hladin NT-proBNP a rozdíly ve skupinách podle výskytu nemocniční mortality**



(hospital. mortalita: 0 - přeživší; 1 - zemřeli za hospitalizace)

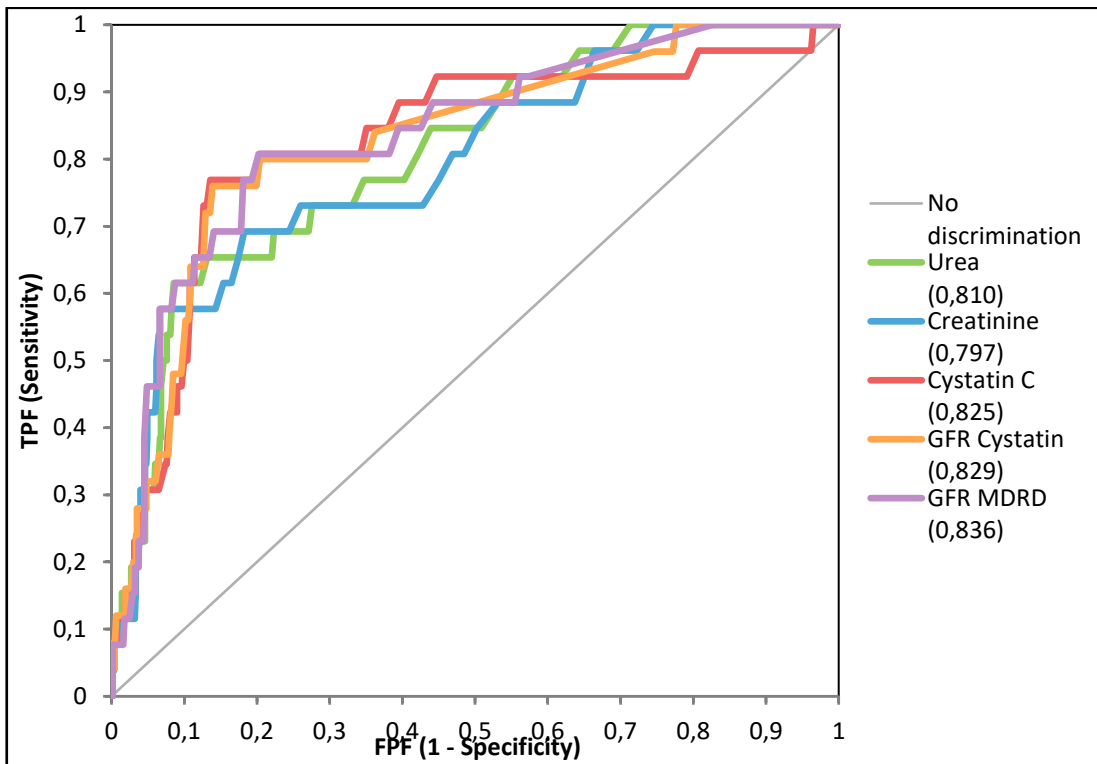
V predikci nemocniční mortality podle ROC analýzy bylo dosaženo v podskupině biomarkerů renálních funkcí nejlepší predikce u cystatinu C (AUC 0,825; 95% IS 0,734–0,916) s cut-off hodnotou  $\geq 32,5$  ng/l (senzitivita 0,800; specificita 0,788), resp. pro glomerulární filtraci derivované z cystatinu C; v podskupině biomarkeru zánětu pak vykazoval nejlepší prediktivní hodnotu interleukin 6 (AUC 0,812; 95% IS 0,702–0,921) s cut-off hodnotou  $\geq 32,5$  ng/l (senzitivita 0,800; specificita 0,788). Při srovnání s „konvenčními“ prognostickými markery vykazovalo nejlepší prediktivní hodnotu GRACE skóre (AUC 0,888; 95% IS 0,810–0,967), tento marker v predikci nemocniční mortality překonal rovněž cystatin C a také interleukin-6. Prediktivní hodnota hs-troponinu T a NT-proBNP byla relativně slabá (AUC 0,642; 95% IS 0,518–0,765; resp. AUC 0,776; 95% IS 0,668–0,885). Výsledky ROC analýzy pro jednotlivé biomarkery s uvedenou cut-off hodnotou jsou uvedeny v tabulce 14, v grafu 6-8 jsou zobrazeny ROC křivky pro biomarkery renálních funkcí, zánětu a kardiomarkerů (hs-troponin T a NT-proBNP).

**Tabulka 14 - Predikce nemocniční mortality pomocí biomarkerů funkcí ledvin a zánětu v ROC analýze**

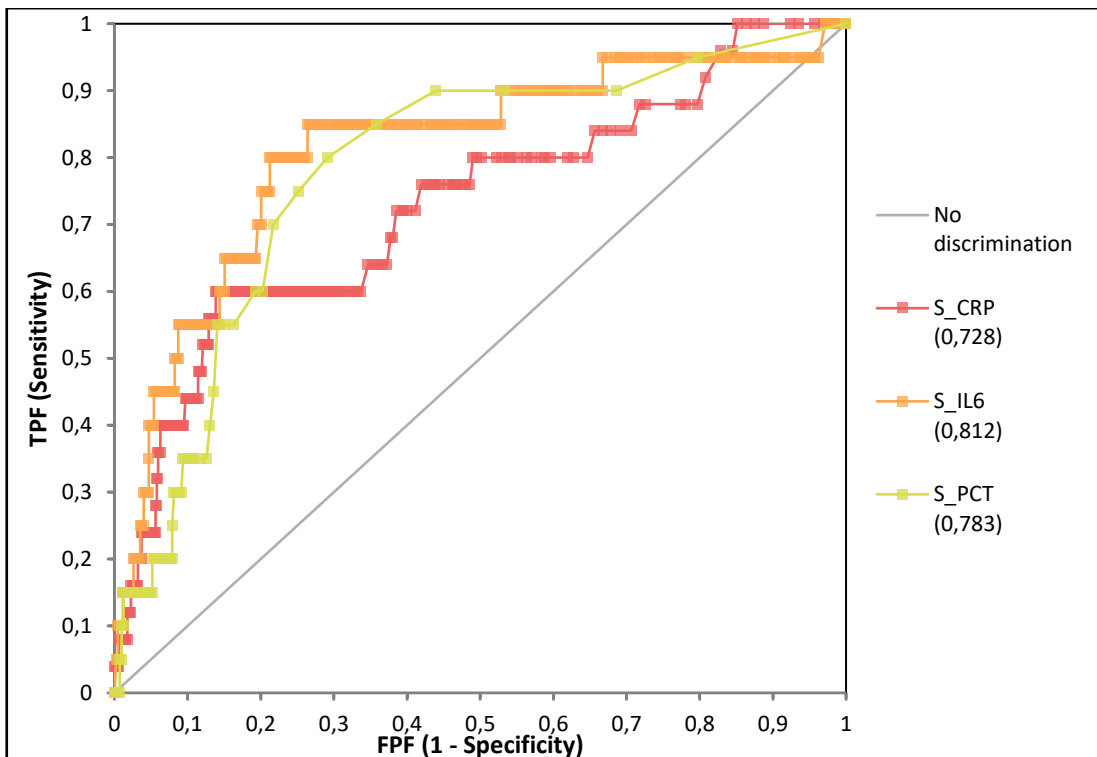
	AUC (95% IS)	P-hodnota	Cut-off	Senzitivita	Specificita
<b>Biomarkery renálních funkcí</b>					
Urea (mmol/l)	0,809 (0,726–0,893)	< <b>0,001</b>	$\geq 9,8$	0,615	0,914
Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,797 (0,706–0,887)	< <b>0,001</b>	$\geq 124,5$	0,577	0,933
Cystatin C (mg/l)	0,825 (0,734–0,916)	< <b>0,001</b>	$\geq 1,3$	0,769	0,864
GF z cystatinu C relativní (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,828 (0,744–0,913)	< <b>0,001</b>	$\leq 1,0$	0,760	0,861
GF z cystatinu C absolutní (ml/min/akt. BSA)	0,889 (0,820–0,958)	< <b>0,001</b>	$\leq 1,5$	1,000	0,701
GF z kreatininu MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,836 (0,755–0,917)	< <b>0,001</b>	$\leq 1,1$	0,808	0,797
<b>Biomarkery zánětu</b>					
CRP (mg/l)	0,728 (0,615–0,841)	< <b>0,001</b>	$\geq 21,8$	0,600	0,861
IL-6 (ng/l)	0,812 (0,702–0,921)	< <b>0,001</b>	$\geq 32,5$	0,800	0,788
PCT ( $\mu\text{g/l}$ )	0,783 (0,680–0,886)	< <b>0,001</b>	$\geq 0,1$	0,800	0,709
<b>Klasické prognostické markery</b>					
hs-troponin T ( $\mu\text{g/l}$ )	0,642 (0,518–0,765)	<b>0,018</b>	$\geq 5,6$	0,542	0,727
NT-proBNP (ng/l)	0,776 (0,668–0,885)	< <b>0,001</b>	$\geq 2\ 264,5$	0,760	0,737
Killip	0,804 (0,697–0,911)	< <b>0,001</b>	$\geq 1,5$	0,692	0,907
GRACE	0,888 (0,810–0,967)	< <b>0,001</b>	$\geq 135,9$	0,885	0,844

\* Cut-off zaručuje nejvyšší součet senzitivity a specificity.

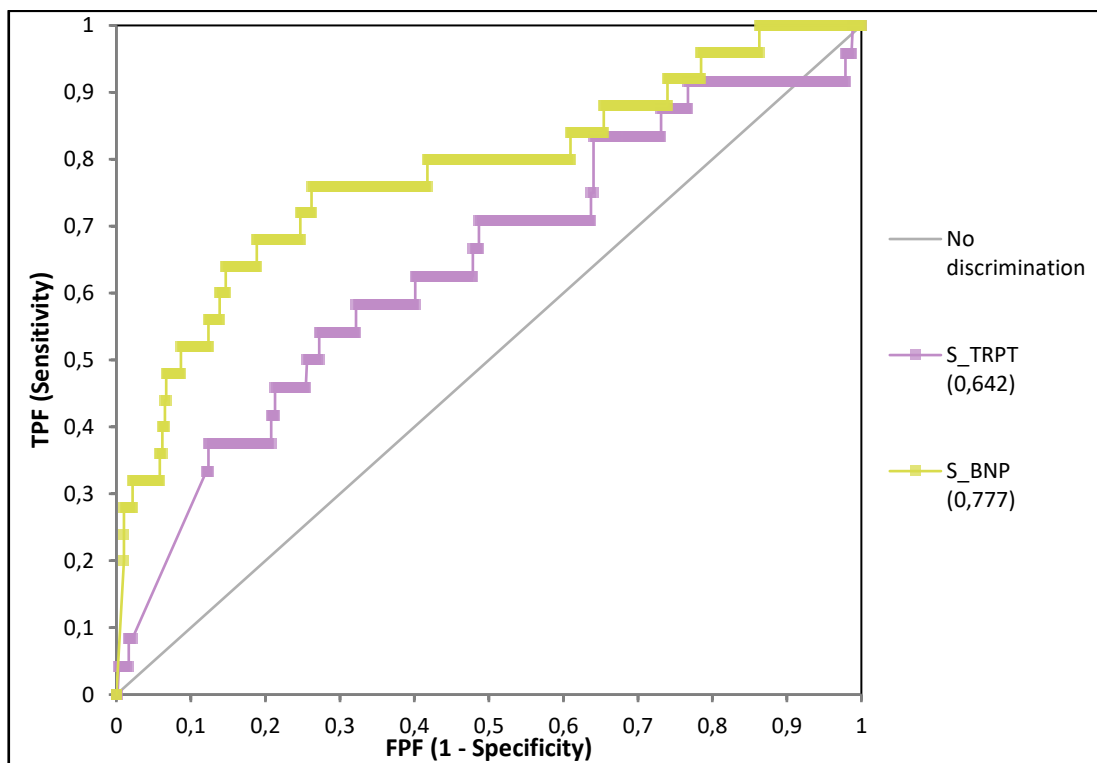
**Graf 6 – ROC křivka pro predikci nemocniční mortality pro biomarkery renálních funkcí**



**Graf 7 – ROC křivka pro predikci nemocniční mortality pro biomarkery zánětu**



**Graf 8 – ROC křivka pro predikci nemocniční mortality pro hs-troponin T a NT-proBNP**



Kombinace námi sledovaných biomarkerů s GRACE skóre nezlepšila jeho prediktivní hodnotu pro předpověď nemocniční mortality (tabulka 15). Při kombinaci s dalšími “konvenčními” prognostickými markery bylo dosaženo zlepšení predikce pouze v případě Killipovy klasifikace při kombinaci s kreatininem, GF kalkulovanou z cystatinu C a IL-6 (tabulka 16), dále v případě kombinace několika markerů s hs-troponinem T, což ovšem reflektuje spíše nízkou prediktivní hodnotu hs-troponinu T samostatně (tabulka 17). Při kombinaci biomarkerů s NT-proBNP rovněž nebyla zvýšena jeho samostatná prediktivní hodnota (tabulka 18).

**Tabulka 15 – Změna predikce nemocniční mortality pomocí sledovaných biomarkerů renálních funkcí a zánětu po přidání GRACE jako dalšího parametru do modelu**

	AUC (95% IS)	P-hodnota	Rozdíl	P-hodnota (deLong)
<b>Biomarkery renálních funkcí</b>				
Urea (mmol/l)	0,896 (0,820–0,972)	< <b>0,001</b>	0,008	0,225
Kreatinin (μmol/l)	0,891 (0,815–0,968)	< <b>0,001</b>	0,003	0,540
Cystatin C (mg/l)	0,889 (0,811–0,967)	< <b>0,001</b>	0,001	0,862
GF z cystatinu C relativní (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,894 (0,824–0,963)	< <b>0,001</b>	0,006	0,420
GF z cystatinu C absolutní (ml/min/akt. BSA)	0,906 (0,829–0,984)	< <b>0,001</b>	0,018	0,259
GF z kreatininu MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,897 (0,827–0,968)	< <b>0,001</b>	0,009	0,457
<b>Biomarkery zánětu</b>				
CRP (mg/l)	0,889 (0,806–0,972)	< <b>0,001</b>	0,001	0,296
IL-6 (ng/l)	0,878 (0,782–0,973)	< <b>0,001</b>	-0,010	0,256
PCT (μg/l)	0,870 (0,772–0,968)	< <b>0,001</b>	-0,018	0,390

**Tabulka 16 – Změna predikce nemocniční mortality pomocí sledovaných biomarkerů renálních funkcí a zánětu po přidání Killip jako dalšího parametru do modelu**

	AUC (95% IS)	P-hodnota	Rozdíl	P-hodnota (deLong)
<b>Biomarkery renálních funkcí</b>				
Urea (mmol/l)	0,861 (0,781–0,941)	< <b>0,001</b>	0,057	0,065
Kreatinin (μmol/l)	0,865 (0,789–0,941)	< <b>0,001</b>	0,061	<b>0,043</b>
Cystatin C (mg/l)	0,861 (0,770–0,951)	< <b>0,001</b>	0,057	0,142
GF z cystatinu C relativní (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,879 (0,811–0,947)	< <b>0,001</b>	0,075	<b>0,028</b>
GF z cystatinu C absolutní (ml/min/akt. BSA)	0,896 (0,827–0,965)	< <b>0,001</b>	0,092	<b>0,037</b>
GF z kreatininu MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,876 (0,807–0,945)	< <b>0,001</b>	0,072	0,062
<b>Biomarkery zánětu</b>				
CRP (mg/l)	0,836 (0,737–0,935)	< <b>0,001</b>	0,032	0,279
IL-6 (ng/l)	0,869 (0,776–0,962)	< <b>0,001</b>	0,065	<b>0,027</b>
PCT (μg/l)	0,688 (0,522–0,854)	<b>0,005</b>	-0,116	0,102

**Tabulka 17 – Změna predikce nemocniční mortality pomocí sledovaných biomarkerů renálních funkcí a zánětu po přidání troponinu T jako dalšího parametru do modelu**

	AUC (95% IS)	P-hodnota	Rozdíl	P-hodnota (deLong)
<b>Biomarkery renálních funkcí</b>				
Urea (mmol/l)	0,814 (0,722–0,906)	< <b>0,001</b>	0,172	<b>0,004</b>
Kreatinin (μmol/l)	0,778 (0,685–0,871)	< <b>0,001</b>	0,136	<b>0,011</b>
Cystatin C (mg/l)	0,826 (0,736–0,916)	< <b>0,001</b>	0,184	<b>0,002</b>
GF z cystatinu C relativní (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,831 (0,743–0,919)	< <b>0,001</b>	0,189	<b>0,003</b>
GF z cystatinu C absolutní (ml/min/akt. BSA)	0,914 (0,855–0,974)	< <b>0,001</b>	0,272	0,067
GF z kreatininu MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,829 (0,738–0,921)	< <b>0,001</b>	0,187	<b>0,007</b>
<b>Biomarkery zánětu</b>				
CRP (mg/l)	0,782 (0,685–0,878)	< <b>0,001</b>	0,140	<b>0,012</b>
IL-6 (ng/l)	0,718 (0,586–0,851)	<b>0,002</b>	0,076	<b>0,029</b>
PCT (μg/l)	0,726 (0,610–0,842)	<b>0,001</b>	0,084	0,132

**Tabulka 18 – Změna predikce nemocniční mortality pomocí sledovaných biomarkerů renálních funkcí a zánětu po přidání NT-proBNP jako dalšího parametru do modelu**

	AUC (95% IS)	P-hodnota	Rozdíl	P-hodnota (deLong)
<b>Biomarkery renálních funkcí</b>				
Urea (mmol/l)	0,830 (0,748–0,912)	< <b>0,001</b>	0,054	0,153
Kreatinin (μmol/l)	0,814 (0,725–0,904)	< <b>0,001</b>	0,038	0,055
Cystatin C (mg/l)	0,831 (0,738–0,925)	< <b>0,001</b>	0,055	0,105
GF z cystatinu C relativní (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,855 (0,781–0,929)	< <b>0,001</b>	0,079	0,148
GF z cystatinu C absolutní (ml/min/akt. BSA)	0,881 (0,806–0,957)	< <b>0,001</b>	0,105	0,174
GF z kreatininu MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,855 (0,778–0,931)	< <b>0,001</b>	0,079	0,108
<b>Biomarkery zánětu</b>				
CRP (mg/l)	0,788 (0,683–0,893)	< <b>0,001</b>	0,012	0,598
IL-6 (ng/l)	0,779 (0,659–0,900)	< <b>0,001</b>	0,003	0,137
PCT (μg/l)	0,766 (0,646–0,886)	< <b>0,001</b>	-0,010	0,385

V analýze logistické regrese byla potvrzena pozice cystatinu C (OR 3,85; 95% IS 2,36- 6,28, P < 0,001) jako nezávislého prognostického faktoru nemocniční mortality u pacientů s infarktem myokardu s elevacemi ST segmentu a to s nejsilnější prognostickou vahou ze všech sledovaných laboratorních biomarkerů (tabulka 19). Suverénně nejvyšší prognostickou sílu pro predikci nemocniční mortality v tomto modelu dosáhl klinický ukazatel přítomnosti srdečního selhání, zejména přítomnost kardiogenního šoku - Killip IV (OR 53,719; 95% IS 15,119–190,864; P < 0,001).

Ve vícerozměrném modelu logistické regrese byl jako nezávislý prognostický faktor potvrzen NT-proBNP (nárůst o 100 ng/l) (OR 1,009; 95% IS 1,004–1,015; P < 0,001) a GRACE skóre (OR 1,944; 95% IS 1,164–3,247; P = 0,011).

**Tabulka 19 – Jednorozměrný model logistické regrese pro predikci hospitalizační mortality**

	OR (95% IS)	P-hodnota
Pohlaví	1,427 (0,624–3,263)	0,399
Věk	1,078 (1,038–1,120)	< <b>0,001</b>
BMI	0,976 (0,849–1,122)	0,729
Systolický krevní tlak	0,966 (0,948–0,985)	< <b>0,001</b>
EF LK (%)	0,886 (0,850–0,924)	< <b>0,001</b>
Diabetes mellitus	2,632 (1,156–5,997)	<b>0,021</b>
Urea	1,195 (1,111–1,285)	< <b>0,001</b>
Kreatinin	1,010 (1,005–1,016)	< <b>0,001</b>
Cystatin C	3,853 (2,364–6,281)	< <b>0,001</b>
Glomerulární filtrace z cystatinu C (relativní)	0,071 (0,029–0,172)	< <b>0,001</b>
Glomerulární filtrace z cystatinu C (absolutní)	0,060 (0,014–0,253)	< <b>0,001</b>
Glomerulární filtrace z kreatininu MDRD	0,035 (0,012–0,101)	< <b>0,001</b>
CRP	1,011 (1,006–1,016)	< <b>0,001</b>
IL-6	1,001 (1,000–1,001)	<b>0,006</b>
PCT	1,286 (1,003–1,648)	<b>0,048</b>
hs-troponin T (µg/l)	1,106 (1,030–1,189)	<b>0,006</b>
NT-proBNP (nárůst o 100)	1,012 (1,008–1,015)	< <b>0,001</b>
Killip (I - ref. kategorie)		
II	19,534 (7,080–53,899)	< <b>0,001</b>
III	11,937 (2,922–48,769)	<b>0,001</b>
IV	53,719 (15,119–190,864)	< <b>0,001</b>
GRACE	1,053 (1,038–1,067)	< <b>0,001</b>

**Tabulka 20 – Vícerozměrný model logistické regrese pro predikci hospitalizační mortality**

	OR (95% IS)	P-hodnota
NT-proBNP (nárůst o 100)	1,009 (1,004–1,015)	<b>&lt; 0,001</b>
GRACE	1,944 (1,164–3,247)	<b>0,011</b>



### 4.3 Predikce výskytu MACE za hospitalizace

U 45 pacientů (6,8 %) došlo během hospitalizace k rozvoji velké nežádoucí kardiální události (MACE). Podrobná struktura tohoto kompozitního end-pointu je v tomto souboru následující:

- úmrtí za hospitalizace – 26 pacientů (3,9 %)
- infarkt myokardu – 10 pacientů (1,3 %)
- in-stent trombóza – 2 pacienti (0,3 %)
- cévní mozková příhoda (CMP) – 10 pacientů (1,5 %) – medián NIHSS skóre 4 body (u 5 pacientů proběhl iktus v přední cirkulaci).

Výsledky ROC analýzy v predikci MACE, vč. cut-off hodnot, jsou uvedeny v tabulce 21, ROC křivky pak v grafech 9-11. Obecně bylo v ROC analýze dosaženo poměrně nízkých hodnot AUC. Kombinace sledovaných biomarkerů s dalšími prognostickými markery nepřinesla významnější zlepšení prognostické síly (tabulka 22-25).

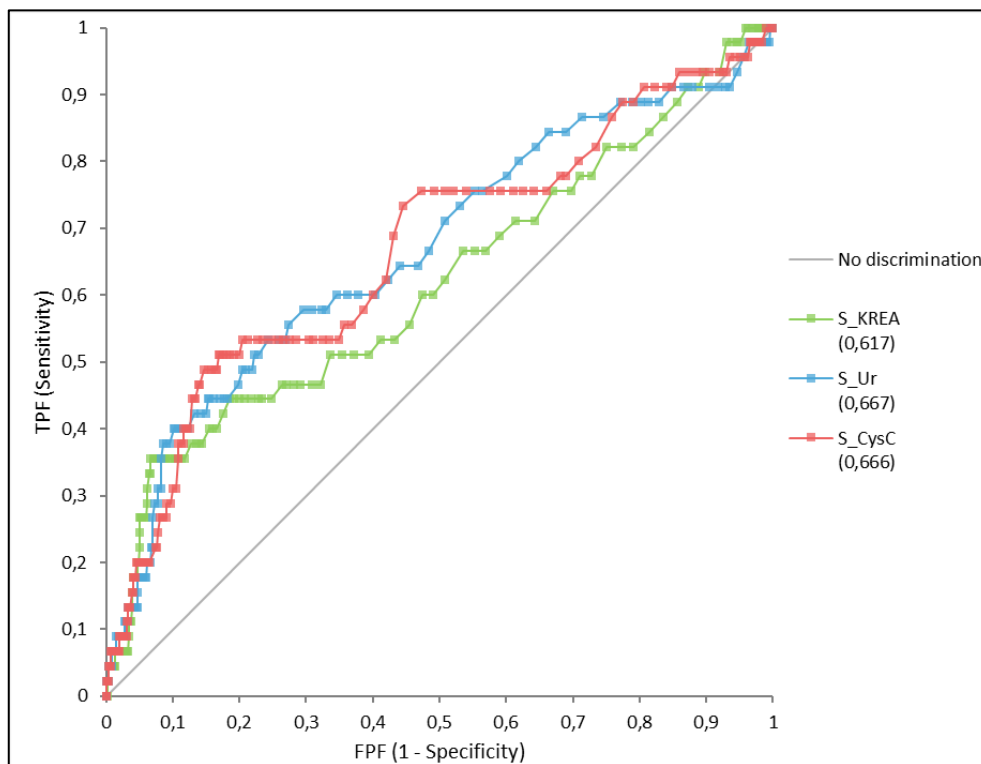
V analýze logistické regrese byla v predikci MACE potvrzena ze všech sledovaných laboratorní biomarkerů nejsilnější pozice cystatinu C (OR 2,562; 95% IS 1,663–3,948;  $P < 0,001$ ), podrobněji uvedeno v tabulce 26. Ve vícerozměrném modelu logistické regrese byl jako nezávislý prognostický faktor potvrzen inkrement nárůstu o 100 ng/l NT-proBNP (OR 1,006; 95% IS 1,002-1,011;  $P = 0,005$ ) a GRACE skóre (OR 1,752; 95% IS 1,233-2,489;  $P = 0,002$ ) – tabulka 27.

**Tabulka 21 – Predikce MACE za hospitalizace pomocí biomarkerů funkcí ledvin a zánětu a některých dalších prognostických markerů v ROC analýze**

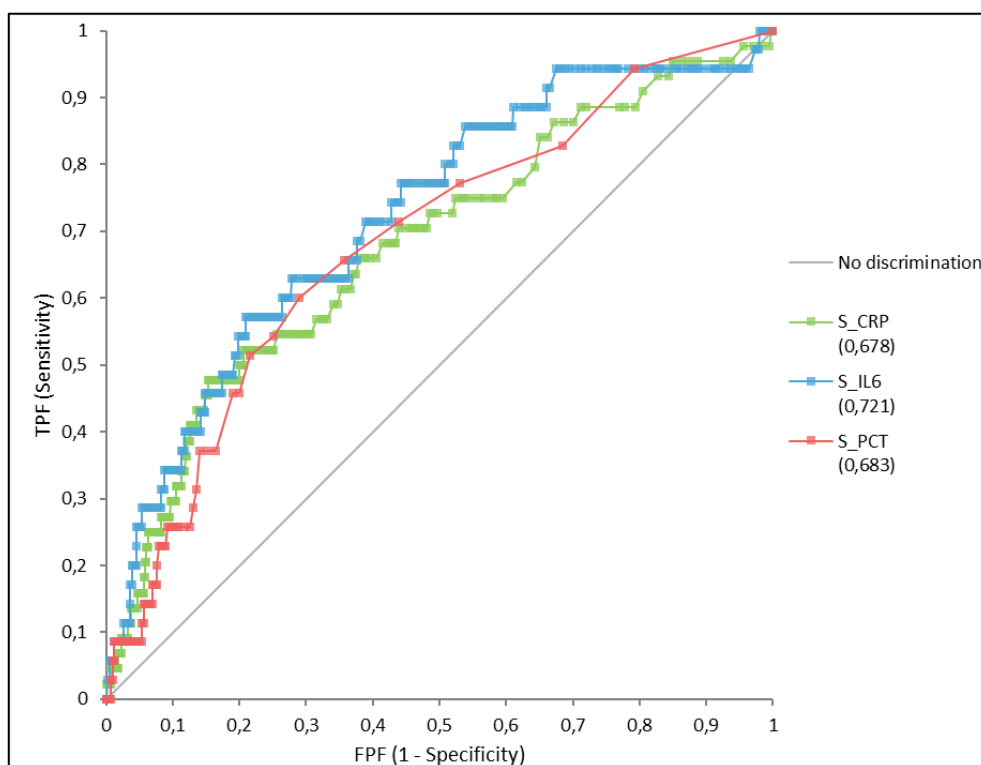
	AUC (95% IS)	P-hodnota	Cut-off	Sensitivita	Specificita
<b>Biomarkery renálních funkcí</b>					
Urea (mmol/l)	0,667 (0,576–0,759)	< <b>0,001</b>	≥ 9,4	0,400	0,899
Kreatinin (μmol/l)	0,617 (0,520–0,714)	<b>0,009</b>	≥ 124,5	0,356	0,933
Cystatin C (mg/l)	0,666 (0,575–0,758)	< <b>0,001</b>	≥ 1,3	0,489	0,853
GF z cystatinu C relativní (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,649 (0,555–0,743)	<b>0,001</b>	≤ 1,0	0,477	0,860
GF z cystatinu C absolutní (ml/min/akt. BSA)	0,639 (0,469–0,810)	0,054	≤ 1,3	0,588	0,766
GF z kreatininu MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,680 (0,592–0,769)	< <b>0,001</b>	≤ 1,1	0,545	0,797
<b>Biomarkery zánětu</b>					
CRP (mg/l)	0,678 (0,590–0,766)	< <b>0,001</b>	≥ 18,1	0,477	0,847
IL-6 (ng/l)	0,721 (0,630–0,812)	< <b>0,001</b>	≥ 32,5	0,571	0,790
PCT (μg/l)	0,683 (0,591–0,776)	< <b>0,001</b>	≥ 0,1	0,600	0,710
<b>Klasické prognostické markery</b>					
Troponin (μg/l)	0,553 (0,460–0,645)	0,253	≥ 9,6	0,262	0,876
NT-proBNP (ng/l)	0,681 (0,591–0,771)	< <b>0,001</b>	≥ 1 943,0	0,605	0,706
Killip	0,703 (0,609–0,796)	< <b>0,001</b>	≥ 1,5	0,489	0,910
GRACE	0,724 (0,628–0,820)	< <b>0,001</b>	≥ 135,9	0,605	0,845

\* Cut-off zaručuje nejvyšší součet sensitivity a specificity.

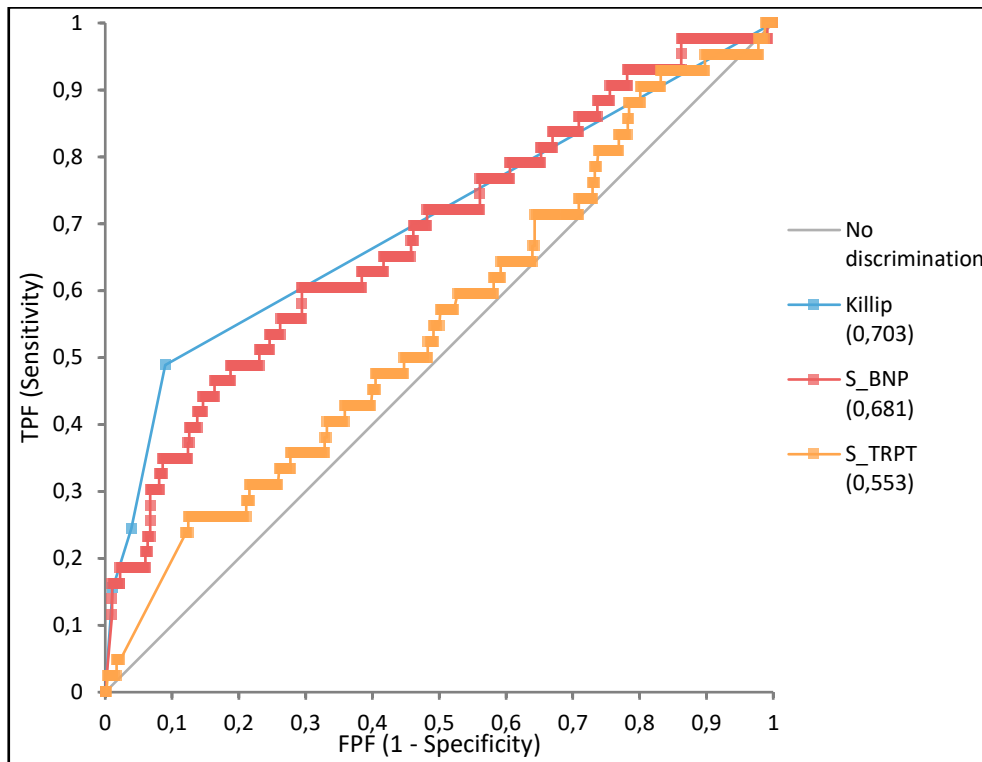
**Graf 9 – ROC křivka pro predikci nemocniční mortality pro biomarkery renálních funkcí**



**Graf 10 – ROC křivka pro predikci nemocniční mortality pro biomarkery zánětu**



**Graf 11 – ROC křivka pro predikci nemocniční mortality pro další „konvenční“ prognostické markery**



**Tabulka 22 – Změna predikce MACE pomocí sledovaných biomarkerů renálních funkcí a zánětu po přidání GRACE jako dalšího parametru do modelu**

	AUC (95% IS)	P-hodnota	Rozdíl	P-hodnota (deLong)
<b>Biomarkery renálních funkcí</b>				
Urea (mmol/l)	0,725 (0,628–0,821)	< <b>0,001</b>	0,001	0,912
Kreatinin (μmol/l)	0,724 (0,628–0,820)	< <b>0,001</b>	0,000	0,859
Cystatin C (mg/l)	0,721 (0,624–0,817)	< <b>0,001</b>	-0,003	0,275
GF z cystatinu C relativní (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,718 (0,622–0,815)	< <b>0,001</b>	-0,006	0,278
GF z cystatinu C absolutní (ml/min/akt. BSA)	0,682 (0,525–0,838)	<b>0,012</b>	-0,042	0,337
GF z kreatininu MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,726 (0,631–0,820)	< <b>0,001</b>	0,002	0,858
<b>Biomarkery zánětu</b>				
CRP (mg/l)	0,727 (0,633–0,821)	< <b>0,001</b>	0,003	0,225
IL-6 (ng/l)	0,732 (0,627–0,837)	< <b>0,001</b>	0,008	0,384
PCT (μg/l)	0,730 (0,625–0,836)	< <b>0,001</b>	0,006	0,283

**Tabulka 23 – Změna predikce MACE pomocí sledovaných biomarkerů renálních funkcí a zánětu po přidání Killip jako dalšího parametru do modelu**

	AUC (95% IS)	P-hodnota	Rozdíl	P-hodnota (deLong)
<b>Biomarkery renálních funkcí</b>				
Urea (mmol/l)	0,704 (0,607–0,800)	< <b>0,001</b>	0,001	0,978
Kreatinin (μmol/l)	0,689 (0,591–0,788)	< <b>0,001</b>	-0,014	0,668
Cystatin C (mg/l)	0,714 (0,620–0,809)	< <b>0,001</b>	0,011	0,712
GF z cystatinu C relativní (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,712 (0,618–0,806)	< <b>0,001</b>	0,009	0,595
GF z cystatinu C absolutní (ml/min/akt. BSA)	0,638 (0,471–0,805)	0,056	-0,065	0,990
GF z kreatininu MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,720 (0,630–0,810)	< <b>0,001</b>	0,017	0,445
<b>Biomarkery zánětu</b>				
CRP (mg/l)	0,762 (0,678–0,846)	< <b>0,001</b>	0,059	<b>0,046</b>
IL-6 (ng/l)	0,765 (0,676–0,855)	< <b>0,001</b>	0,062	<b>0,015</b>
PCT (μg/l)	0,615 (0,493–0,737)	<b>0,024</b>	-0,088	0,107

**Tabulka 24 – Změna predikce MACE pomocí sledovaných biomarkerů renálních funkcí a zánětu po přidání hs-troponinu T jako dalšího parametru do modelu**

	AUC (95% IS)	P-hodnota	Rozdíl	P-hodnota (deLong)
<b>Biomarkery renálních funkcí</b>				
Urea (mmol/l)	0,655 (0,553–0,756)	<b>0,001</b>	0,102	<b>0,038</b>
Kreatinin (μmol/l)	0,605 (0,503–0,708)	<b>0,023</b>	0,052	0,244
Cystatin C (mg/l)	0,644 (0,543–0,744)	<b>0,002</b>	0,091	0,090
GF z cystatinu C relativní (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,642 (0,543–0,742)	<b>0,002</b>	0,089	0,057
GF z cystatinu C absolutní (ml/min/akt. BSA)	0,588 (0,425–0,751)	0,252	0,035	0,574
GF z kreatininu MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,664 (0,567–0,760)	<b>&lt; 0,001</b>	0,111	0,057
<b>Biomarkery zánětu</b>				
CRP (mg/l)	0,666 (0,576–0,757)	<b>&lt; 0,001</b>	0,113	<b>0,007</b>
IL-6 (ng/l)	0,635 (0,530–0,739)	<b>0,010</b>	0,082	<b>0,005</b>
PCT (μg/l)	0,598 (0,496–0,699)	0,062	0,045	0,119

**Tabulka 25 – Změna predikce MACE pomocí sledovaných biomarkerů renálních funkcí a zánětu po přidání NT-proBNP jako dalšího parametru do modelu**

	AUC (95% IS)	P-hodnota	Rozdíl	P-hodnota (deLong)
<b>Biomarkery renálních funkcí</b>				
Urea (mmol/l)	0,695 (0,604–0,786)	<b>&lt; 0,001</b>	0,014	0,625
Kreatinin (μmol/l)	0,690 (0,603–0,776)	<b>&lt; 0,001</b>	0,009	0,332
Cystatin C (mg/l)	0,680 (0,586–0,774)	<b>&lt; 0,001</b>	-0,001	0,959
GF z cystatinu C relativní (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,685 (0,591–0,779)	<b>&lt; 0,001</b>	0,004	0,782
GF z cystatinu C absolutní (ml/min/akt. BSA)	0,684 (0,534–0,834)	<b>0,014</b>	0,003	0,716
GF z kreatininu MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,701 (0,611–0,791)	<b>&lt; 0,001</b>	0,020	0,559
<b>Biomarkery zánětu</b>				
CRP (mg/l)	0,709 (0,626–0,792)	<b>&lt; 0,001</b>	0,028	0,189
IL-6 (ng/l)	0,683 (0,581–0,785)	<b>&lt; 0,001</b>	0,002	0,184
PCT (μg/l)	0,659 (0,549–0,769)	<b>0,002</b>	-0,022	0,347

**Tabulka 26 – Jednorozměrný model logistické regrese pro predikci MACE**

	OR (95% IS)	P-hodnota
Pohlaví	1,514 (0,801–2,860)	0,201
Věk	1,052 (1,024–1,081)	< <b>0,001</b>
BMI	1,040 (0,943–1,147)	0,434
Systolický krevní tlak	0,985 (0,972–0,999)	<b>0,033</b>
EF LK (%)	0,929 (0,901–0,958)	< <b>0,001</b>
Diabetes mellitus	2,064 (1,090–3,910)	<b>0,026</b>
Urea	1,130 (1,064–1,200)	< <b>0,001</b>
Kreatinin	1,007 (1,003–1,011)	<b>0,002</b>
Cystatin C	2,562 (1,663–3,948)	< <b>0,001</b>
Glomerulární filtrace z cystatinu C (relativní)	0,477 (0,266–0,856)	<b>0,013</b>
Glomerulární filtrace z cystatinu C (absolutní)	0,926 (0,598–1,432)	0,728
Glomerulární filtrace z kreatininu MDRD	0,149 (0,068–0,328)	< <b>0,001</b>
CRP	1,008 (1,004–1,013)	< <b>0,001</b>
IL6	1,001 (1,000–1,001)	<b>0,021</b>
PCT	1,191 (0,937–1,514)	0,153
Troponin	1,051 (0,984–1,122)	0,142
NT-proBNP (nárůst o 100)	1,009 (1,006–1,012)	< <b>0,001</b>
Killip (I - ref. kategorie)		
II	8,624 (3,858–19,278)	< <b>0,001</b>
III	5,719 (1,781–18,357)	<b>0,003</b>
IV	24,304 (7,870–75,057)	< <b>0,001</b>
GRACE	2,308 (1,817–2,932)	< <b>0,001</b>

**Tabulka 27 – Vícerozměrný model logistické regrese pro predikci MACE**

	OR (95% IS)	P-hodnota
NT-proBNP (nárůst o 100)	1,006 (1,002–1,011)	<b>0,005</b>
GRACE	1,752 (1,233–2,489)	<b>0,002</b>

#### 4.4 Predikce rozvoje akutního renálního poškození za hospitalizace

K rozvoji akutního renálního poškození stadia AKIN II a III (RIFLE – I a RIFLE – F) došlo u 19 jedinců (tj. 2,88 %).

V analýze logistické regrese byla v predikci tohoto end-pontu potvrzena jednoznačná pozice cystatinu C (OR 8,222; 95% IS 4,407–15,341; P < 0,001).

**Tabulka 28 - Predikce rozvoje akutního renálního poškození pomocí biomarkerů funkcí ledvin a zánětu a některých dalších prognostických markerů v ROC analýze**

	AUC (95% IS)	P-hodnota	Cut-off	Sensitivita	Specificita
<b>Biomarkery renálních funkcí</b>					
Urea (mmol/l)	0,929 (0,869–0,990)	< <b>0,001</b>	≥ 9,9	0,842	0,920
Kreatinin (μmol/l)	0,977 (0,965–0,989)	< <b>0,001</b>	≥ 124,5	1,000	0,940
Cystatin C (mg/l)	0,960 (0,940–0,980)	< <b>0,001</b>	≥ 1,3	1,000	0,875
GF z cystatinu C relativní (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,963 (0,944–0,982)	< <b>0,001</b>	≤ 0,9	1,000	0,872
GF z cystatinu C absolutní (ml/min/akt. BSA)	0,941 (0,903–0,978)	< <b>0,001</b>	≤ 1,0	1,000	0,862
GF z kreatininu MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,976 (0,963–0,989)	< <b>0,001</b>	≤ 0,8	1,000	0,918
<b>Biomarkery zánětu</b>					
CRP (mg/l)	0,773 (0,662–0,884)	< <b>0,001</b>	≥ 15,0	0,632	0,819
IL-6 (ng/l)	0,881 (0,792–0,970)	< <b>0,001</b>	≥ 52,3	0,857	0,853
PCT (μg/l)	0,913 (0,856–0,970)	< <b>0,001</b>	≥ 0,1	0,933	0,749
<b>Klasické prognostické markery</b>					
Troponin (μg/l)	0,664 (0,521–0,806)	<b>0,018</b>	≥ 4,4	0,667	0,654
NT-proBNP (ng/l)	0,835 (0,734–0,935)	< <b>0,001</b>	≥ 3 262,0	0,765	0,807
Killip	0,750 (0,611–0,890)	< <b>0,001</b>	≥ 1,5	0,579	0,897
GRACE	0,831 (0,722–0,940)	< <b>0,001</b>	≥ 144,2	0,684	0,899

\* Cut-off zaručuje nejvyšší součet sensitivity a specificity.



**Tabulka 29 – Jednorozměrný model logistické regrese pro predikci rozvoje akutního renálního poškození stadia AKIN II a III**

	OR (95% IS)	P-hodnota
Pohlaví	0,949 (0,337–2,674)	0,921
Věk	1,067 (1,023–1,114)	<b>0,002</b>
BMI	0,791 (0,642–0,975)	<b>0,028</b>
Systolický krevní tlak	0,989 (0,969–1,009)	0,285
EF LK (%)	0,933 (0,893–0,973)	<b>0,001</b>
Diabetes mellitus	3,912 (1,517–10,088)	<b>0,005</b>
Urea	1,373 (1,249–1,509)	< <b>0,001</b>
Kreatinin	1,023 (1,015–1,032)	< <b>0,001</b>
Cystatin C	8,222 (4,407–15,341)	< <b>0,001</b>
Glomerulární filtrace z cystatinu C (relativní)	0,006 (0,001–0,031)	< <b>0,001</b>
Glomerulární filtrace z cystatinu C (absolutní)	0,027 (0,004–0,201)	< <b>0,001</b>
Glomerulární filtrace z kreatininu MDRD	0,001 (0,000–0,008)	< <b>0,001</b>
CRP	1,012 (1,007–1,017)	< <b>0,001</b>
IL-6	1,001 (1,000–1,001)	0,062
PCT	1,915 (1,336–2,743)	< <b>0,001</b>
Troponin	1,117 (1,034–1,206)	<b>0,005</b>
NT-proBNP (nárůst o 100)	1,010 (1,006–1,014)	< <b>0,001</b>
Killip (1 - ref. Kategorie)		
2	7,553 (2,176–26,212)	<b>0,001</b>
3	–	–
4	71,750 (20,378–252,631)	< <b>0,001</b>
GRACE	2,537 (1,874–3,435)	< <b>0,001</b>

**Tabulka 30 – Vícerozměrný model logistické regrese pro predikci rozvoje akutního renálního poškození stadia AKIN II a III**

	OR (95% IS)	P-hodnota
Urea	1,308 (1,164–1,469)	< <b>0,001</b>
GRACE	1,724 (1,066–2,786)	<b>0,026</b>

## 5. Diskuze

Prognóza pacientů s akutním koronárním syndromem je heterogenní a závisí na celé řadě klinických i laboratorních faktorů. Časná riziková stratifikace pacientů s AKS je užitečná, kromě informace o prognóze jako takové, především pro identifikaci vysoce rizikových pacientů, pro které je prospěšná např. agresivnější léčba nebo také intenzivnější monitorace a prolongovaná observace směřující k prevenci závažných komplikací, a na druhé straně k odlišení nízkorizikových pacientů, kteří mohou být například časně předáni do ambulantní péče.

Do prezentované kohorty zaměřené na hodnocení prognostické relevance vybraných biomarkerů zánětu a renálních funkcí bylo zařazeno 659 jedinců. Sumární hospitalizační mortalita v našem souboru byla 4 %, což v zásadě odpovídá také nemocniční mortalitě v registru CZECH-2 (celkově 4,2 %, resp. 6,1 % u STEMI), který probíhal ve stejném období, ve kterém byli zařazováni pacienti do této studie. Výskyt MACE za hospitalizace na úrovni 6,8 % je také srovnatelný s registrem CZECH-2 (celkově 4,9 %, resp. 7,9 % u STEMI). Stejně tak byl srovnatelný věkový profil a přítomnost rizikových faktorů<sup>6, 8</sup>.

V hodnocení biomarkerů v situaci náhle vzniklého infarktu je podstatný časový odstup laboratorního odběru od počátku infarktu, především z důvodu různé doby k dosažení vrcholové hodnoty pro jednotlivé biomarkery. V našem souboru byl odběr proveden časně od přijetí k hospitalizaci, což sice může limitovat výpovědní hodnotu některých biomarkerů, ale na druhé straně jde o postup plně odpovídající běžné klinické praxi. Z široké plejády „nových“ biomarkerů zánětu a funkce ledvin je vybrán cystatin C, interleukin-6 a prokalcitonin pro jejich dobrou a širokou dostupnost. Domníváme se, že obě tyto podmínky umožňují lepší aplikaci závěrů této práce do rutinní klinické praxe.

Základní výsledky této práce lze shrnout takto

- pacienti s vyšší hodnotou cystatinu C a interleukinu 6 (jako zástupců primárně hodnocených skupin biomarkerů) jsou vyššího věku, s větším rozsahem srdečního infarktu a vyšším výskytem srdečního selhání podle Killipovy klasifikace;

- vyšší hladina těchto biomarkerů je spojena se signifikantním výskytem závažných nežádoucích příhod za hospitalizace – úmrtí a také MACE;

- ze všech hodnocených biomarkerů má v predikci nemocniční mortality i vzniku MACE za hospitalizace nejvyšší výpovědní hodnotu cystatin C, který dosahuje

prognostické signifikance GRACE skóre, ale při použití obou parametrů v kombinaci jej nepřekonává. Je tedy potvrzena pozice cystatinu C jako univerzálního (nejen) kardiovaskulárního prognostického biomarkeru<sup>58, 59</sup>.

Cystatin C je ve srovnání s hodnocením sérového kreatininu schopen detekovat diskrétnější změny v úrovni GF a lépe predikovat skutečnou úroveň GF<sup>52, 58</sup>. Dále je opakovaně potvrzována nezávislá asociace hodnot cystatinu C s celkovou i kardiovaskulární mortalitou v obecné populaci, a to nezávisle na přítomnosti event. chronického onemocnění ledvin<sup>58, 59</sup>.

V této analýze byl potvrzen cystatin C jako nezávislý prognostický faktor nemocniční mortality a byla identifikována cut-off hodnota cystatinu C > 1,3 mg/l, která predikovala hospitalizační mortalitu v neselektované populaci pacientů se STEMI s odds ratio 3,85 podle jednorozměrové analýzy logistické regrese se sensitivitou 76,9 %, a specificitou 86,4 %. Potvrzují se tak nálezy prognostické superiority cystatinu C v odhadu krátkodobé prognózy, např. ze studie Garcia Acuña et al.<sup>60</sup> – v této práci provedené prospektivně na 203 pacientech s AKS (37,9 % se STEMI) byla jako cut-off zvýšené hladiny cystatinu C stanovena hodnota > 0,95 mg/l, která oddělovala normální hodnoty cystatinu C. Pacienti s vyšší hodnotou cystatinu C měli vyšší výskyt srdečního selhání (51,3% vs. 13,3%; P = 0,001), vyšší nemocniční mortalitu (17,6% vs. 3,3%; P = 0,001), ale také vyšší mortalitu ve středně-dobém (průměrně 186 dní) sledování (22,0% vs. 5,6%; P = 0,001). V této práci Garcia Acuña et al. byla ve sledovaném období byla prognostická hodnota cystatinu C signifikantně lepší (AUC 0,695) v predikci kardiovaskulárních komplikací nad hodnotou sérového kreatininu (AUC 0,620) a vypočtené glomerulární filtraci (AUC 0,685)<sup>60</sup>.

V hodnocení velkých nežádoucích kardiálních příhod (MACE) byla rovněž potvrzena nejsilnější prognostická pozice cystatinu C ze všech sledovaných biomarkerů. Tato asociace zvýšené hladiny cystatinu C s nežádoucími událostmi během hospitalizace byla silnější nejen nad ostatními renálními markery, ale také nad biomarkery zánětu a dalšími zavedenými „konvenčními“ prognostickými faktory, jako např. hs-troponin T, NT-proBNP a Killipova klasifikace. V ROC analýze bylo v našem souboru v predikci nemocniční mortality i výskytu MACE dosaženo lepších hodnot AUC než těch, které jsou uváděny v literatuře.

Mezi další výhody použití cystatinu C patří lepší predikce vzniku akutního renálního poškození. Podle literárních údajů je při použití cystatinu C oproti kreatininu možno predikovat AKI o 24-48 hod dříve. V našem souboru byla potvrzena velmi dobrá

prognostická schopnost cystatinu pro rozvoj AKI také v této kohortě pacientů se STEMI – byla nalezena cut-off hodnota  $\geq 1,3$  mg/l, která se senzitivitou 100 % a specificitou 87 % predikuje více než 8-násobné riziko rozvoje AKI (OR 8,222; 95% IS 4,407–15,341).

Jedním z mechanismů, které mohou vysvětlovat silnou asociaci cystatinu C a prognózy po AKS, je produkce cystatinu C kardiomyocyty jako reakce na oxidativní stres, hypoxii a také myokardiální ischemii, k čemuž dochází zcela nezávisle na úrovni renálních funkcí<sup>61, 65, 101</sup>. Díky vlivu na proteázovou aktivitu má cystatin C vliv na regulaci zánětlivé odpovědi a procesu aterosklerózy<sup>61, 64, 101, 102</sup>.

Výsledky této práce podporují požadavek na důsledné hodnocení renálních funkcí u pacientů po STEMI jako součást rutinního hodnocení. U pacientů se zvýšenou hodnotou cystatinu C existuje zvýšené riziko rozvoje závažných nežádoucích příhod za hospitalizace, a to i přes normální hodnoty renálních funkcí podle stanovení kreatininu či z něj derivované GF. Tyto nálezy jsou podpořeny také signifikantní korelací cystatinu C s dalšími klinickými (Killipova klasifikace srdečního selhání) i laboratorními (NT-proBNP, troponin T) prognostickými markery. Prezentovaná práce je jednou z největších, která evaluovala krátkodobou prognózu pacientů se STEMI a nalézá silnější prognostickou asociaci s nežádoucími příhodami za hospitalizace, než je uváděna dosud v dostupné literatuře, tyto závěry jsou o to cennější, že je hodnoceno jen poměrně omezené množství nežádoucích příhod vzniklých v krátkém období hospitalizace.

V případě analýzy biomarkerů zánětu jsme prokázali, že predikce nemocniční mortality a výskytu MACE za hospitalizace je podle ROC analýzy lepší v případě použití interleukinu 6 (AUC 0,812 pro nem. mortalitu, resp. AUC 0,721 pro MACE) a prokalcitoninu (AUC 0,783 pro nem. mortalitu, resp. AUC 0,683 pro MACE) oproti použití C-reaktivního proteinu (AUC 0,728 pro nem. mortalitu, resp. AUC 0,678 pro MACE). Nicméně v analýze logistické regrese již tento vztah není tak jednoznačný. Hladiny prokalcitoninu se při hodnocení celého souboru pohybují v normálním rozmezí (průměr 0,2  $\mu\text{g/l}$ ; medián 0,1  $\mu\text{g/l}$ ; cut-off daný laboratoří hodnotící vzorky 0,5  $\mu\text{g/l}$ ), jsou tedy potvrzeny závěry prací Burratiho et al.<sup>97</sup> a Remskara et al.<sup>98</sup> poukazující na normální vstupní hladiny PCT v populaci pacientů s AKS. V této souvislosti je jistě podstatný fakt časného laboratorního odběru, který zřejmě neumožnil dostatečný vzestup prokalcitoninu - k vzestupu hladin PCT dochází za 3-6 hodin od inzultu, vrcholu je pak dosaženo za 6-8 hod od začátku působení inzultu<sup>93, 94</sup>. Naproti tomu v případě interleukinu-6 je přímo vrcholové hodnoty dosaženo již v době 180 minut od začátku působení inzultu, toto také koreluje s vyšší vstupní hladinou IL-6 (průměr 73,1 ng/l; medián 15,1 ng/l) v celém

souboru, která převyšuje laboratorní cut-off hodnotu pro patologický výsledek (7 ng/l). V celkovém hodnocení lze konstatovat, že použití interleukinu-6 a prokalcitoninu v rizikové stratifikaci pacientů s AKS sice v určitých směrech překonávají CRP jako „konvenční“ prognostický ukazatel, ale v žádném případě nedosahují prognostické síly cystatinu C.

Vzájemné patofyziologické souvislosti na ose srdce-ledviny ovlivňují riziko vzniku, charakter průběhu i následné komplikace pro celou řadu kardiovaskulárních onemocnění, včetně akutních koronárních syndromů. Analýza vstupní hladiny biomarkerů renálních funkcí je využitelná v prognostické stratifikaci pacientů s AKS. Cystatin C, oproti kreatininu jako klasickému ukazateli renálních funkcí, dokáže poskytnout přesnější stratifikaci vstupní úrovně renálních funkcí, časněji odhalit rozvoj případného AKI a poskytuje lepší prognostickou stratifikaci v hodnocení krátkodobé prognózy pacientů se STEMI.

## **5.1 Limity práce**

Mezi limity práce patří omezení na 1 centrum zařazující pacienty. Dále byl zařazen pouze omezený počet pacientů a došlo k relativně málo sledovaným událostem, což může omezovat statistickou sílu práce. Dále může být vhodné stanovit kontrolní hladiny sledovaných biomarkerů v horizontu cca 24 hod od přijetí, tak aby byly zachyceny vrcholové hodnoty. Dalším limitem je pouze krátkodobé sledování omezené jen na období hospitalizace.

Pro další studie sledující biomarkery v prognostické stratifikaci pacientů s AKS je vhodné zařadit větší počet pacientů v multicentrické studii a dále může být užitečné sledování v horizontu 12 měsíců a více.

## 6. Závěry

V této práci bylo potvrzeno, že při hodnocení krátkodobé (hospitalizační) prognózy pacientů s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST segmentu, překonává cystatin C další ukazatele renálních funkcí i jiné klinické a laboratorní prognostické markery. V prognostické stratifikaci v akutní fázi STEMI při hodnocení ukazatelů zánětu pak interleukinu 6 a prokalcitonin podávají přesnější hodnocení než C-reaktivní protein, ale nedosahují prognostické significance jiných prognostických markerů.

Cystatin C je potvrzen jako silný prognostický marker v hodnocení hospitalizační prognózy u pacientů s akutním STEMI. V této práci byla identifikována mezní hodnota cystatinu C 1,3 mg/l, a prokázáno, že při zvýšení cystatinu C nad tuto mez dochází k téměř 4-násobnému zvýšení rizika nemocniční mortality, 2,5-násobnému zvýšení rizika vzniku MACE a 8-násobnému zvýšení rizika rozvoje akutního renálního poškození za hospitalizace.

V hodnocení krátkodobé prognózy pacientů se STEMI by mělo hodnocení biomarkerů renálních funkcí, kromě standardního hodnocení kardiomarkerů, tvořit rutinní součást péče o tyto pacienty.

## 7. Seznam tabulek

- Tabulka 1** Rozdělení akutních koronárních syndromů
- Tabulka 2** Epidemiologie a prognóza pacientů s akutním koronárním syndromem podle série registrů CZECH
- Tabulka 3** Prognóza pacientů s akutním koronárním syndromem podle série registrů CZECH-1, CZECH-2 a CZECH-3
- Tabulka 4** Killipova klasifikace srdečního selhání u akutního IM
- Tabulka 5** Killipova klasifikace – srovnání 30-denní mortality podle původní práce Killipa a Kimbala z roku 1967 s novější analýzou analyzující pacienty léčené v roce 2007
- Tabulka 6** Klasifikace jednotlivých subtypů kardiorenálního syndromu
- Tabulka 7** Poměr urea:kreatinin v diferenciální diagnostice akutního renálního poškození
- Tabulka 8** Popisná charakteristika souboru pacientů
- Tabulka 9** Vstupní hodnoty sledovaných biomarkerů a některých dalších prognostických ukazatelů
- Tabulka 10** Klinické výsledky (end-pointy)
- Tabulka 11** Rozdělení souboru pacientů do tercilů podle hodnot cystatinu C s popisem základní charakteristiky, biomarkerů, dalších prognostických marker a výskytem end-pointů
- Tabulka 12** Rozdělení souboru pacientů do tercilů podle hodnot interleukinu-6 s popisem základní charakteristiky, biomarkerů, dalších prognostických marker a výskytem end-pointů

- Tabulka 13** Rozdíly v sérových hladinách vybraných biomarkerů ve skupině zemřelých za hospitalizace a u pacientů bez výskytu tohoto end-pointu
- Tabulka 14** Predikce nemocniční mortality pomocí biomarkerů funkcí ledvin a zánětu v ROC analýze
- Tabulka 15** Změna predikce nemocniční mortality pomocí sledovaných biomarkerů renálních funkcí a zánětu po přidání GRACE jako dalšího parametru do modelu
- Tabulka 16** Změna predikce nemocniční mortality pomocí sledovaných biomarkerů renálních funkcí a zánětu po přidání Killip jako dalšího parametru do modelu
- Tabulka 17** Změna predikce nemocniční mortality pomocí sledovaných biomarkerů renálních funkcí a zánětu po přidání troponinu T jako dalšího parametru do modelu
- Tabulka 18** Změna predikce nemocniční mortality pomocí sledovaných biomarkerů renálních funkcí a zánětu po přidání NT-proBNP jako dalšího parametru do modelu
- Tabulka 19** Jednorozměrný model logistické regrese pro predikci hospitalizační mortality
- Tabulka 20** Vícerozměrný model logistické regrese pro predikci hospitalizační mortality
- Tabulka 21** Predikce MACE za hospitalizace pomocí biomarkerů funkcí ledvin a zánětu a některých dalších prognostických markerů v ROC analýze
- Tabulka 22** Změna predikce MACE pomocí sledovaných biomarkerů renálních funkcí a zánětu po přidání GRACE jako dalšího parametru do modelu



- Tabulka 23** Změna predikce MACE pomocí sledovaných biomarkerů renálních funkcí a zánětu po přidání Killip jako dalšího parametru do modelu
- Tabulka 24** Změna predikce MACE pomocí sledovaných biomarkerů renálních funkcí a zánětu po přidání hs-troponinu T jako dalšího parametru do modelu
- Tabulka 25** Změna predikce MACE pomocí sledovaných biomarkerů renálních funkcí a zánětu po přidání NT-proBNP jako dalšího parametru do modelu
- Tabulka 26** Jednorozměrný model logistické regrese pro predikci MACE
- Tabulka 27** Vícerozměrný model logistické regrese pro predikci MACE
- Tabulka 28** Predikce rozvoje akutního renálního poškození pomocí biomarkerů funkcí ledvin a zánětu a některých dalších prognostických markerů v ROC analýze
- Tabulka 29** Jednorozměrný model logistické regrese pro predikci rozvoje akutního renálního poškození stadia AKIN II a III
- Tabulka 30** Vícerozměrný model logistické regrese pro predikci rozvoje akutního renálního poškození stadia AKIN II a III

## 8. Seznam grafů

- Graf 1** Distribuce hladin cystatinu C a rozdíly ve skupinách podle výskytu nemocniční mortality
- Graf 2** Distribuce hladin interleukinu 6 a rozdíly ve skupinách podle výskytu nemocniční mortality
- Graf 3** Distribuce hladin prokalcitoninu a rozdíly ve skupinách podle výskytu nemocniční mortality
- Graf 4** Distribuce hladin hs-troponinu T a rozdíly ve skupinách podle výskytu nemocniční mortality
- Graf 5** Distribuce hladin NT-proBNP a rozdíly ve skupinách podle výskytu nemocniční mortality
- Graf 6** ROC křivka pro predikci nemocniční mortality pro biomarkery renálních funkcí
- Graf 7** ROC křivka pro predikci nemocniční mortality pro biomarkery zánětu
- Graf 8** ROC křivka pro predikci nemocniční mortality pro hs-troponin T a NT-proBNP
- Graf 9** ROC křivka pro predikci nemocniční mortality pro biomarkery renálních funkcí
- Graf 10** ROC křivka pro predikci nemocniční mortality pro biomarkery zánětu
- Graf 11** ROC křivka pro predikci nemocniční mortality pro další „konvenční“ prognostické markery

## **9. Seznam schémat**

**Schéma 1**      Biomarkery u AKS ve vztahu k patofyziologickým mechanismům AKS

**Schéma 2**      Přehled biomarkerů renálních funkcí

## 10. Literatura

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-2567. doi:10.1093/eurheartj/ehs184.
2. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
3. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
4. Widimský P, Rokyta R, Št'ásek J, Bělohávek J, Červinka P, Kala P. Acute coronary syndromes with ongoing myocardial ischemia (ACS with OMI) versus acute coronary syndromes without ongoing ischemia (ACS without OMI). *Cor Vasa*. 2013;55(3):e225-e227. doi:10.1016/j.crvasa.2013.04.008.
5. Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M. The incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndromes in the “reperfusion network” of different hospital types in the Czech Republic: Results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) regis. *Int J Cardiol*. 2007;119(2):212-219. doi:10.1016/j.ijcard.2007.02.036.
6. Tousek P, Tousek F, Horak D, et al. The incidence and outcomes of acute coronary syndromes in a central European country: Results of the CZECH-2 registry. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):204-208. doi:10.1016/j.ijcard.2014.02.013.
7. Toušek P, Červinka P, Toušek F, et al. Registr akutních koronárních syndromů - registr CZECH-3. In: *Kardio 365 - Abstrakta XXIV. Výroční Sjezd ČKS.* ; 2016. <http://www.cksonline.cz/abstrakta/detail.php?p=detail&id=21170>.
8. Toušek P, Horák D, Toušek F, et al. Trends in epidemiology and the treatment of acute coronary syndromes in the Czech Republic: Comparison of the CZECH-1 and CZECH-2 registries. *Cor Vasa*. 2014;56(4):e285-e290. doi:10.1016/j.crvasa.2014.06.006.
9. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur*

- Heart J.* 2014;35(29):1957-1970. doi:10.1093/eurheartj/eh529.
10. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol.* 2002;90(4):358-363.
  11. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med.* 2011;124(1):40-47. doi:10.1016/j.amjmed.2010.07.023.
  12. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J.* 2002;23(15):1190-1201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12127921>.
  13. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2285-2293. doi:10.1093/eurheartj/ehl196.
  14. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J.* 2005;26(1):18-26. doi:10.1093/eurheartj/ehi002.
  15. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20(4):457-464.
  16. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation.* 1995;91(6):1659-1668.
  17. DeGeare VS, Boura JA, Grines LL, O'Neill WW, Grines CL. Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2001;87(9):1035-1038.
  18. El-Menyar A, Zubaid M, AlMahmeed W, et al. Killip classification in patients with acute coronary syndrome: insight from a multicenter registry. *Am J Emerg Med.* 2012;30(1):97-103. doi:10.1016/j.ajem.2010.10.011.
  19. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER, Second National Registry of Myocardial Infarction. Hospital outcomes in patients presenting with congestive

- heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1389-1394.
20. Steg PG. Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes: Observations From the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004;109(4):494-499. doi:10.1161/01.CIR.0000109691.16944.DA.
  21. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med*. 2010;8(1):34. doi:10.1186/1741-7015-8-34.
  22. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2007;115(13):e356-e375. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.182882.
  23. Feistritz H-J, Klug G, Reinstadler SJ, et al. Novel biomarkers predicting cardiac function after acute myocardial infarction. *Br Med Bull*. 2016;119(1):63-74. doi:10.1093/bmb/ldw027.
  24. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis*. 47(3):159-176.
  25. Mueller M, Vafaie M, Biener M, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac Troponin T. *Circ J*. 2013;77(7):1653-1661. doi:10.1253/circj.CJ-13-0706.
  26. Racek J. *Klinická Biochemie*. 2. Praha: Galén; 2006.
  27. Apple FS. High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: What Analytical and Clinical Issues Need to Be Addressed before Introduction into Clinical Practice? *Clin Chem*. 2010;56(6):886-891. doi:10.1373/clinchem.2009.138727.
  28. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2252-2257. doi:10.1093/eurheartj/ehs154.
  29. Pudil R. K využití vysoce senzitivních troponinů v klinické praxi. *Interv Akut Kardiolog*. 2013;12(1):6-7. <https://www.iakardiologie.cz/pdfs/kar/2013/01/02.pdf>.
  30. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2000;140(6):917-927. doi:10.1067/mhj.2000.111107.
  31. Mueller C, Neumann F-J, Perruchoud AP, Zeller T, Buettner HJ. Prognostic

- value of quantitative troponin T measurements in unstable angina/non-ST-segment elevation acute myocardial infarction treated early and predominantly with percutaneous coronary intervention. *Am J Med.* 2004;117(12):897-902. doi:10.1016/j.amjmed.2004.06.043.
32. Lindahl B, Venge P, James S. The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2010;160(2):224-229. doi:10.1016/j.ahj.2010.05.023.
  33. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2011;162(1):81-88. doi:10.1016/j.ahj.2011.04.007.
  34. Vuolteenaho O, Ala-Kopsala M, Ruskoaho H. BNP as a biomarker in heart disease. *Adv Clin Chem.* 2005;40:1-36.
  35. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):257-260. doi:10.1016/j.ejheart.2003.12.015.
  36. Bruder O, Jensen C, Jochims M, et al. Relation of B-type natriuretic peptide (BNP) and infarct size as assessed by contrast-enhanced MRI. *Int J Cardiol.* 2010;144(1):53-58. doi:10.1016/j.ijcard.2009.03.139.
  37. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Riveiro-Cruz A, et al. Creatinine-or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration rate in acute myocardial infarction: a disparity in estimating renal function and in mortality risk prediction. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):4300-4301. doi:10.1016/j.ijcard.2013.04.194.
  38. Khan SQ, Narayan H, Ng KH, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome. *Clin Sci.* 2009;117(1):31-39. doi:10.1042/CS20080419.
  39. Sarnak M, Gibson C, Henrich W. Chronic kidney disease and coronary heart disease. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate (2016), Waltham, MA.
  40. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527-1539. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.051.
  41. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.*

- 2010;31(6):703-711. doi:10.1093/eurheartj/ehp507.
42. Marenzi G, Cosentino N, Bartorelli AL. Acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes. *Heart*. 2015;101(22):1778-1785. doi:10.1136/heartjnl-2015-307773.
  43. Kellum J a, Lameire N, Aspelin P, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138. doi:10.1038/kisup.2012.7.
  44. Lombi F, Muryan A, Canzonieri R, Trimarchi H. Biomarkers in acute kidney injury: Evidence or paradigm? *Nefrol (English Ed)*. 2016;36(4):339-346. doi:10.1016/j.nefro.2016.10.006.
  45. Bonventre J V, Vaidya VS, Schmouder R, Feig P, Dieterle F. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol*. 2010;28(5):436-440. doi:10.1038/nbt0510-436.
  46. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med*. 2002;137(7):555-562.
  47. Anavekar NS, McMurray JJ V, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1285-1295. doi:10.1056/NEJMoa041365.
  48. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
  49. Orvin K, Eisen A, Goldenberg I, et al. The proxy of renal function that most accurately predicts short- and long-term outcome after acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2015;169(5):702-712.e3. doi:10.1016/j.ahj.2015.01.012.
  50. Ganovská E, Littnerová S, Špinar J, Pařenica J. Skórovací systémy u pacientů s akutním koronárním syndromem. *Kardiolog Rev Int Med*. 2015;17(2):117-120. <http://www.kardiologickarevue.cz/kardiologicka-revue-clanek/skorovaci-systemy-u-pacientu-s-akutnim-koronarnim-syndromem-52099>.
  51. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-2353. doi:10.1001/archinte.163.19.2345.
  52. Inker L, Perrone R. Assessment of kidney function. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate (2016), Waltham, MA.



53. Aronson D, Hammerman H, Beyar R, et al. Serum blood urea nitrogen and long-term mortality in acute ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2008;127(3):380-385. doi:10.1016/j.ijcard.2007.05.013.
54. Gruber A, Smith R, Barker B, Sithole J, Thomson GA, Idris I. Serum urea and total cholesterol independently predict re-hospitalisation with a cardiac-related event following an acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur J Intern Med.* 2007;18(7):531-534. doi:10.1016/j.ejim.2007.02.032.
55. Morgan DB, Carver ME, Payne RB. Plasma creatinine and urea: creatinine ratio in patients with raised plasma urea. *Br Med J.* 1977;2(6092):929-932.
56. Feinfeld DA, Bargouthi H, Niaz Q, Carvounis CP. Massive and disproportionate elevation of blood urea nitrogen in acute azotemia. *Int Urol Nephrol.* 2002;34(1):143-145.
57. Kirtane AJ, Leder DM, Waikar SS, et al. Serum blood urea nitrogen as an independent marker of subsequent mortality among patients with acute coronary syndromes and normal to mildly reduced glomerular filtration rates. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1781-1786. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.068.
58. Luo J, Wang L-P, Hu H-F, et al. Cystatin C and cardiovascular or all-cause mortality risk in the general population: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2015;450:39-45. doi:10.1016/j.cca.2015.07.016.
59. Salgado JV, Souza FL, Salgado BJ. How to understand the association between cystatin C levels and cardiovascular disease: Imbalance, counterbalance, or consequence? *J Cardiol.* 2013;62(6):331-335. doi:10.1016/j.jjcc.2013.05.015.
60. García Acuña JM, González-Babarro E, Grigorian Shamagian L, et al. Cystatin C provides more information than other renal function parameters for stratifying risk in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(5):510-519.
61. Silva D, Cortez-Dias N, Jorge C, et al. Cystatin C as prognostic biomarker in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2012;109(10):1431-1438. doi:10.1016/j.amjcard.2012.01.356.
62. Ristiniemi N, Lund J, Tertti R, et al. Cystatin C as a predictor of all-cause mortality and myocardial infarction in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Biochem.* 2012;45(7-8):535-540. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.02.012.
63. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a

- systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(3):356-365. doi:10.1053/j.ajkd.2011.02.389.
64. Fouad M, Boraie M. Cystatin C as an early marker of acute kidney injury and predictor of mortality in the intensive care unit after acute myocardial infarction. *Arab J Nephrol Transplant*. 2013;6(1):21-26.
  65. Xie L, Terrand J, Xu B, Tsapralis G, Boyer J, Chen QM. Cystatin C increases in cardiac injury: a role in extracellular matrix protein modulation. *Cardiovasc Res*. 2010;87(4):628-635. doi:10.1093/cvr/cvq138.
  66. Bolignano D, Coppolino G, Lacquaniti A, Buemi M. From kidney to cardiovascular diseases: NGAL as a biomarker beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(3):273-276. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02258.x.
  67. Helánová K, Pařenica J, Dlouhý V, et al. [The importance of NGAL and cystatin C biomarkers in cardiovascular diseases]. *Vnitr Lek*. 2012;58(4):286-290.
  68. Helanova K, Littnerova S, Kubena P, et al. Prognostic impact of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and B-type natriuretic in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary PCI: a prospective observational cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(10):e006872. doi:10.1136/bmjopen-2014-006872.
  69. Soylyu K, Aksan G, Nar G, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are correlated with the complexity and the severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(6):450-455. doi:10.5152/akd.2014.5513.
  70. O'Brien LC, Mezzaroma E, Van Tassell BW, et al. Interleukin-18 as a therapeutic target in acute myocardial infarction and heart failure. *Mol Med*. 2014;20(1):221-229. doi:10.2119/molmed.2014.00034.
  71. van der Pouw Kraan TCTM, Bernink FJP, Yildirim C, et al. Systemic toll-like receptor and interleukin-18 pathway activation in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;67:94-102. doi:10.1016/j.yjmcc.2013.12.021.
  72. Hartford M, Wiklund O, Hultén LM, et al. Interleukin-18 as a predictor of future events in patients with acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(10):2039-2046. doi:10.1161/ATVBAHA.109.202697.
  73. Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC, et al. Interleukin-18/interleukin-10 ratio is

- an independent predictor of recurrent coronary events during a 1-year follow-up in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2007;117(3):333-339. doi:10.1016/j.ijcard.2006.05.017.
74. Centurión OA. Serum biomarkers and source of inflammation in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions. *Cardiovasc Revascularization Med.* 2016;17(2):119-128. doi:10.1016/j.carrev.2016.01.005.
  75. Montecucco F, Carbone F, Schindler TH, et al. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J.* 2016;37(16):1268-1283. doi:10.1093/eurheartj/ehv592.
  76. Biasillo G, Leo M, Della Bona R, Biasucci LM. Inflammatory biomarkers and coronary heart disease: from bench to bedside and back. *Intern Emerg Med.* 2010;5(3):225-233. doi:10.1007/s11739-010-0361-1.
  77. Fay WP. Linking inflammation and thrombosis: Role of C-reactive protein. *World J Cardiol.* 2010;2(11):365. doi:10.4330/wjc.v2.i11.365.
  78. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(5):397-408. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.016.
  79. Kubková L, Spinar J, Pávková Goldbergová M, Jarkovský J, Pařenica J. [Inflammatory response and C -reactive protein value in patient with acute coronary syndrome]. *Vnitr Lek.* 2013;59(11):981-988.
  80. Mather AN, Fairbairn TA, Artis NJ, Greenwood JP, Plein S. Relationship of cardiac biomarkers and reversible and irreversible myocardial injury following acute myocardial infarction as determined by cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol.* 2013;166(2):458-464. doi:10.1016/j.ijcard.2011.11.004.
  81. 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.
  82. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, et al. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2010;31(3):290-297. doi:10.1093/eurheartj/ehp273.
  83. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(5):475-487. doi:10.1016/j.cytogfr.2015.07.004.
  84. Rattazzi M, Puato M, Faggin E, Bertipaglia B, Zambon A, Pauletto P. C-reactive

- protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? *J Hypertens*. 2003;21(10):1787-1803. doi:10.1097/01.hjh.0000084735.53355.44.
85. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: A highly regulated and dynamic system. *Cytokine*. 2014;70(1):11-20. doi:10.1016/j.cyto.2014.05.024.
  86. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA*. 2001;286(17):2107-2113.
  87. Borrayo-Sánchez G, Pacheco-Bouthillier A, Mendoza-Valdez L, Isordia-Salas I, Argüero-Sánchez R, Careaga Reyna G. Prognostic value of serum levels of interleukin-6 in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Cir Cir*. 78(1):25-30.
  88. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49 Suppl 1:S57-61.
  89. Schneider H-G, Thanh Lam Q. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology*. 2007;39(4):383-390. doi:10.1080/00313020701444564.
  90. Müller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly*. 2001;131(41-42):595-602. doi:2001/41/smw-09751.
  91. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an Acute Phase Marker. *Ann Clin Biochem An Int J Biochem Lab Med*. 2001;38(5):483-493. doi:10.1177/000456320103800505.
  92. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(6):1605-1608. doi:10.1210/jcem.79.6.7989463.
  93. Picariello C, Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Gensini GF. Procalcitonin in acute cardiac patients. *Intern Emerg Med*. 2011;6(3):245-252. doi:10.1007/s11739-010-0462-x.
  94. Schuetz P, Daniels LB, Kulkarni P, Anker SD, Mueller B. Procalcitonin: A new biomarker for the cardiologist. *Int J Cardiol*. 2016;223:390-397. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.204.
  95. Kafkas N, Venetsanou K, Patsilnakos S, et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction. *Acute Card Care*. 2008;10(1):30-36.

doi:10.1080/17482940701534800.

96. Geppert A, Steiner A, Delle-Karth G, Heinz G, Huber K. Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 2003;29(8):1384-1389. doi:10.1007/s00134-003-1827-7.
97. Buratti T, Ricevuti G, Pechlaner C, et al. Plasma levels of procalcitonin and interleukin-6 in acute myocardial infarction. *Inflammation.* 2001;25(2):97-100.
98. Remskar M, Horvat M, Hojker S, Noc M. Procalcitonin in patients with acute myocardial infarction. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114(5-6):205-210.
99. Kelly D, Khan SQ, Dhillon O, et al. Procalcitonin as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Biomarkers.* 2010;15(4):325-331. doi:10.3109/13547501003675084.
100. Sinning CR, Sinning J-M, Schulz A, et al. Association of Serum Procalcitonin With Cardiovascular Prognosis in Coronary Artery Disease. *Circ J.* 2011;75(5):1184-1191. doi:10.1253/circj.CJ-10-0638.
101. Ge C, Ren F, Lu S, Ji F, Chen X, Wu X. Clinical Prognostic Significance of Plasma Cystatin C Levels among Patients With Acute Coronary Syndrome. *Clin Cardiol.* 2009;32(11):644-648. doi:10.1002/clc.20672.
102. Brankovic M, Akkerhuis KM, Buljubasic N, et al. Plasma cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in relation to coronary atherosclerosis on intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: Impact of kidney function (ATHEROREMO-IVUS study). *Atherosclerosis.* 2016;254:20-27. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.016.

## 11. Souhrn práce

### 11.1 Souhrn český

**Úvod:** Prognóza pacientů s akutním koronárním syndromem s elevacemi ST segmentu (STEMI) je variabilní a je závislá na celé řadě faktorů včetně vstupní hladiny biomarkerů. Cílem této prospektivní práce bylo stanovení prognostické relevance stanovení cystatinu C, interleukinu-6 a prokalcitoninu v časně prognostické stratifikaci pacientů se STEMI – určení rizika úmrtí za hospitalizace, rozvoje MACE během a hospitalizace a dále srovnání prognostické síly s ostatnímu ukazateli renálních funkcí a zánětu a také GRACE skóre.

**Metodologie:** Do prospektivní studie bylo zařazeno 659 konsektivních pacientů (479 mužů, průměrný věk 65 let) s diagnózou akutního STEMI. Při přijetí byl u všech pacientů proveden odběr standardního panelu laboratorních testů, který obsahoval mj. cystatin C, interleukin-6, prokalcitonin, troponin T, NT-terminální konec prohormonu natriuretického peptidu B (NT-proBNP), ostatní ukazatele renálních funkcí a CRP. Použitím c-statistiky, byla testována schopnost vybraných biomarkerů a GRACE skóre v predikci nemocniční mortality a vzniku MACE (mortalita, rekurence akutního koronárního syndromu, in-stent trombóza a cévní mozková příhoda) za hospitalizace.

**Výsledky:** Ve 4 % případů (n=26) došlo k úmrtí za hospitalizaci a v 6,8 % (n=45) ke vzniku MACE za hospitalizace. Cystatin C, interleukin-6, prokalcitonin, kreatinine, urea, glomerulární filtrace, troponin T, NT-proBNP a GRACE skóre byli identifikováni jako nezávislé prognostické faktory. Hodnota AUC (the area under the curve) pro predikci nemocniční mortality a MACE byly následující: pro cystatin C 0,83 (mortalita) a 0,88 (MACE), pro interleukin-6 0,81 (mortalita) a 0,72 (MACE), pro prokalcitonin 0,78 (mortalita) a 0,68 (MACE) a pro GRACE skóre 0,66 (mortalita) a 0,72 (MACE) (vše  $P < 0.001$ ). Cystatin C byl ze všech stanovovaných biomarkerů prognostickým biomarkerem s nejsilnější prognostickou vahou pro odhad nemocniční mortality a MACE vzniklých za hospitalizace. Hodnota cystatinu C s cut-off hodnotou  $>1,30$  mg/L byla asociována s nejvyšším odds ratio (OR) 3,85 (95% interval spolehlivosti 2,36–6,38;  $P < 0.001$ ) pro predikci nemocniční mortality se senzitivitou 77 % a specificitou 86 %. Přidání cystatinu C ke GRACE skóre nezlepšilo signifikantně prognostickou hodnotu.

**Závěry:** Cystatin C je silným a nezávislým prognostickým faktorem pro stanovení krátkodobé prognózy pacientů se STEMI, srovnatelný s GRACE skóre a překonávajícím další biomarkery.

## 11.2 English summary

**Introduction:** The prognosis for patients with acute ST elevation myocardial infarction (STEMI) is variable and is determined by many factors, including level of biomarkers. The aim of prospective study was to evaluate the benefits of measuring cystatin C, interleukin-6 and procalcitonin for prognostic stratification to predict hospital mortality and the rates of major cardiac adverse events (MACE) in ST elevation myocardial infarction (STEMI) patients and to compare this biomarkers to other markers of renal function, inflammation and Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score.

**Methods:** A total of 659 consecutive patients (479 men, mean age 65 years) from a prospective study on acute STEMI treated by primary percutaneous coronary intervention (PCI) were evaluated. Standard laboratory tests including cystatin C, interleukin-6, procalcitonin, troponin T, NT-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), markers of renal function were assessed on admission in all patients. Using c-statistic, the ability of biomarkers and GRACE score to predict hospital mortality and MACE (mortality, acute coronary syndrome recurrence, definite in-stent thrombosis and ischemic stroke event) rate was evaluated.

**Results:** All-cause hospital mortality and MACE occurrence were 4% (n=26) resp. 6.8% (n=45). Cystatin C, interleukin-6, procalcitonin, creatinine, urea, glomerular filtration rate, troponin T, NT-proBNP and GRACE on admission were identified as significant prognostic risk markers. The area under the curve (AUC) values for in-hospital mortality and MACE rate prediction were following: for cystatin C 0.83 (mortality) and 0.88 (MACE), for interleukin-6 0.81 (mortality) and 0.72 (MACE), for procalcitonin 0.78 (mortality) and 0.68 (MACE) and for GRACE score 0.66 (mortality) and 0.72 (MACE) (all  $P < 0.001$ ). Cystatin C was find as a prognostic marker with the strongest prognostic value for in-hospital mortality and MACE from all evaluated markers. Cystatin C above cut-off  $>1.30$  mg/L was associated with the highest adjusted odds ratio (OR) 3.85 (95% confidence interval 2.36–6.38;  $P < 0.001$ ), and predicted in-hospital mortality with 77% sensitivity and 86% specificity. The addition of cystatin C to the GRACE score (OR 1.05, 95% confidence interval 1.04–1.07;  $P < 0.001$ ) was not significantly associated with improved risk stratification.

**Conclusions:** Cystatin C is a strong and independent predictor of early outcome comparable with the GRACE score and other biomarkers in patients with STEMI treated by PCI.

## 12. Přehled publikovaných prací

### 12.1 Publikace související s disertační prací

- a) *Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF*
- Hutyra M, Skála T, Horák D, Köcher M, Tüdös Z, Zapletalová J, **Přeček J**, Louis A, Smékal A, Táborský M. Echocardiographic assessment of global longitudinal right ventricular function in patients with an acute inferior ST elevation myocardial infarction and proximal right coronary artery occlusion. Int J Cardiovasc Imaging. 2015 Mar;31(3):497-507. doi: 10.1007/s10554-014-0573-y. Epub 2014 Nov 18 (**IF<sub>2015</sub> 1,880**)
- b) *Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech*
- Přeček J., Hutyra M., Sněhota M., Jarkovský J., Adam T., Špaček M., Hudec Š., Táborský M. Prognostic value of cystatin C in relation to other markers of renal function in early prediction of hospital mortality and major cardiac adverse events in patients with ST elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. Cor et Vasa (2017) - **přijato k publikaci.**
- c) *Přehledné/souborné vědecké práce v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF*
- 
- d) *Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech*
- Přeček J., Hutyra M., Kováčik F., Orság J., Táborský M. Biomarkers of renal function in prognostic stratification of patients with acute coronary syndrome. Cor et Vasa (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2017.05.018>. **Přijato k publikaci; in press.**
- e) *Kapitoly v monografiích*
- Vomlel J., Kružík H., Tůma P., **Přeček J.**, Hutyra M. Machine Learning Methods for Mortality Prediction in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction. In the Proceedings of The Nineth Workshop on Uncertainty Processing WUPES'12, Mariánské Lázně, Czech Republic, September 12-15th, 2012, pp. 204-213. ISBN 978-80-245-1885-5. <http://staff.utia.cas.cz/vomlel/wupes2012-vomlel.pdf>
- f) *Publikovaná abstrakta*
- **Přeček J.**, Hutyra M., Skála T., Vindiš D., Richter D., Horák D., Tüdös Z., Köcher M., Táborský M. Echokardiografická predikce funkčního a morfologického postižení pravé komory srdeční u pacientů s akutním infarktem s elevací ST segmentu (STEMI) spodní stěny při uzávěru proximální a. coronaria dextra. Vnitřní lékařství, vol. 57, n. 5, p. 1P19.



*Prezentováno jako přednáška na XXX. dnech mladých internistů v Olomouci dne 2. 6. 2011 - přednáška byla oceněna Cenou děkana LF UP.*

- **Přeček J.**, Hutýra M., Vomlel J., Kružík H., Táborský M. Prediktivní ukazatele nemocniční mortality u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST segmentu. abstrakt publikován v „Knize abstrakt“ on-line systému České kardiologické společnosti.

*Prezentováno jako poster na XX. výročním sjezdu České kardiologické společnosti dne 14.5.2012 v Brně.*

- **Přeček J.**, Hutýra M., Vomlel J., Kružík H., Táborský M. Cystatin C jako prognostický ukazatel u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST segmentu. Abstrakt publikován v „Programovém sborníku“ konference (ISBN 978-80-260-3516-9) a také Cor et vasa. 2012, roč. 54, č. 11-12 (Kardio), s. 654  
*Prezentováno jako poster na 10. jubilejní konferenci pracovní skupiny Akutní kardiologie ČKS dne 2. - 4. 12. 2012 - oceněno cenou za nejlepší poster.*

- **Přeček J.**, Hutýra M., Kováčik F., Táborský M. Stanovení hs-CRP v rizikové stratifikaci pacientů s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST segmentu. Abstrakt publikován v „Knize abstrakt“ on-line systému České kardiologické společnosti.

*Prezentováno jako poster na XXII. výročním sjezdu České kardiologické společnosti dne 5. 5. 2014 v Brně.*

- **Přeček J.**, Hutýra M., Kováčik F., Táborský M. Cystatin C as an independent prognostic factor for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, volume 36 (2015), Issue suppl 1, p. 63-64; DOI: 10.1093/eurheartj/ehv398; First published online 1 September 2015; **IF 15,203**

*Prezentováno jako poster na kongresu European Society of Cardiology (ESC) 2015 v Londýně dne 29.8.2015*

- **Přeček J.**, Hutýra M., Kováčik F., Látal J., Táborský M. Renální funkce v časně prognostické stratifikaci pacientů s akutním koronárním syndromem. Abstrakt publikován v „Knize abstrakt“ on-line systému České kardiologické společnosti.  
*Prezentováno jako poster na XXV. výročním sjezdu České kardiologické společnosti dne 8.5.2017 v Brně.*

**g) Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech**

- **Přeček J.** Cystatin C a jeho prognostický význam v kardiologii. Přednáška na společném semináři Oddělení klinické biochemie a I. interní kliniky FN Olomouc dne 8. 9. 2012
- **Přeček J.** Mechanické komplikace akutního infarktu myokardu. Přednáška na konferenci III. Luklův kardiologický den dne 9. 10. 2012 v Olomouci
- **Přeček J.** Současný pohled na prognostické markery kardiovaskulárních onemocnění. Přednáška na pracovním dni OKB FNOL „Laboratorní vyšetření u srdečně-cévních onemocnění“ dne 22.5.2013 v Olomouci

## 12.2 Ostatní publikace

### a) *Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF* *Uveďte výši IF časopisu v roce, ve kterém práce vyšla.*

- Raclavsky V., Husickova V., Moranova Z. ...., **Precek J.** et al. Growth strategy of the pathogenic yeast *Cryptococcus neoformans* submerged culture under different cultivation formats. *Folia Microbiol.* 2009, vol. 54, n. 4, p. 349-52. **IF 0,978**
- Hutyra M., Skála T., Kamínek M., Horák D., Köcher M., Tüdös Z., Jarkovský J., **Přeček J.**, Táborský M. Comparison of two-dimensional longitudinal strain with rest single photon emission tomography perfusion imaging for transmural scar identification in patients with ischemic left ventricular systolic dysfunction. *Int J Cardiol.* 2012 May 3;156(3):331-2. Epub 2012 Feb 26. **IF 6,802**
- Hutyra M, Skala T, Kaminek M, Horak D, Kocher M, Tudos Z, Jarkovsky J, **Precek J**, Taborsky M. Speckle tracking echocardiography derived systolic longitudinal strain is better than rest single photon emission tomography perfusion imaging for nonviable myocardium identification. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013 Mar;157(1):12-21. doi: 10.5507/bp.2012.072. Epub 2012 Sep 5. (**IF 2012 1,661**)
- Tüdös Z, Köcher M, Černá M, Odstrčil F, Prouzová Z, Formánek R, **Přeček J\***. "Sun Ray" Appearance in a Case of Cardiac Angiosarcoma: A Comparison of MRI and PET/CT. *Magn Reson Med Sci.* 2016 Mar 21. [Epub ahead of print] (**IF 1,48**)  
(\* corresponding author)

### b) *Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech*

- **Přeček J.**, Hutyra M., Táborský M. Klinické zkušenosti s použitím ultrakrátce působícího beta-blokátoru esmololu v prostředí jednotky intenzivní kardiologické péče. *Farmakoterapie* 2012;8(1):7-8.
- Bolek O, Hutyra M, Kaletová M, Ostřanský J, Škvařilová M, Kováčik F, **Přeček J**, Černá M et al. Ruptura komorového septa s hemodynamicky významným levopřevládajícím zkratem, infarkt myokardu pravé komory, přechodná atrioventrikulární blokáda III. stupně a rozvoj aneurysmatu levé komory jako komplikace subakutního infarktu myokardu spodní stěny s poinfarktovou nestabilní anginou pectoris. *Cor et vasa.* 2013, roč. 55, č. 6, s. 681-684 (e 536-540).
- **Přeček J.**, Tüdös Z., Hutyra M., Kováčik F., Vindiš D, Prouzová Z., Táborský M. Primary cardiac angiosarcoma in multimodality imaging - case report and review of literature. *Cor et Vasa* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2016.04.001>
- Vindiš D., Hutyra M., **Přeček J.**, Šaňák D., Král M., Littnerová S. Táborský M. Význam echokardiografie ve stanovení prognózy a výskytu komplikací

u pacientů po prodělané akutní plicní embolii. Interv Akut Kardiol 2016; 15(1): 8–16.

- **Přeček J.**, Hutyra M. Hereditární plicní arteriální hypertenze – od farmakoterapie k transplantaci plic. Cor et vasa. 2016; 58(6): 797-800. ISSN: 0010-8650; 1803-7712 (elektronická verze).
- Kováčik F., Táborský M., Hutyra M., Moravec O., **Přeček J.** Srdeční amyloidóza – kazuistika. Interv Akut Kardiol 2016; 15(3): 145-147
- Vindiš D., Hutyra M., Šaňák D., Král M., Čecháková E., Zapletalová J., Littnerová S., Adam T., **Přeček J.**, Táborský M. Role of echocardiography and cardiac biomarkers in prediction of in-hospital mortality and long-term risk of brain infarction in pulmonary embolism patients. Cor et Vasa (2017), <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2017.04.003>

*c) Přehledné/souborné vědecké práce v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF*

-

*d) Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech*

- Heinc P., Moravec O., **Přeček J.**, Ondrušková J., Táborský M. Antitrombotická léčba z pohledu nových doporučení pro léčbu nemocných s fibrilací síní. Kardiolog rev 2011; 13(3): 153-159.
- Heinc P., Moravec O., **Přeček J.**, Ondrušková J., Táborský M. Současná a budoucí léčba tromboembolizmu u pacientů s fibrilací síní. Interv Akut Kardiol 2011; 10(5-6): 245-249
- Hutyra M., **Přeček J.**, Axmann K. Elektrická kardioverze fibrilace síní. Med prom 2012, 13, Suppl. 3, 37-40
- **Přeček J.**, Hutyra M., Kováčik F. Antikoagulační terapie jako nedílná součást léčby fibrilace síní. Med prom 2012; 13(Suppl 2): 7-13
- Moravec O., Hutyra M., **Přeček J.**, Kováčik F., Lazárová M. Nová antikoagulancia – pro a proti. Med prom 2012; 13(Suppl 2): 26-30
- **Přeček J.** Apixaban – farmakologický profil. Postgraduální medicína 2013; 15 (Suppl 1): 43-48
- **Přeček J.**, Kováčik, F. Fixní kombinace v léčbě arteriální hypertenze. Interní medicína pro praxi. 2013, roč. 15, č. 8-9, s. 245-247
- **Přeček J.**, Hutyra M. Farmakoterapie po akutním koronárním syndromu – jaká je ta správná volba? Interní medicína pro praxi. 2015, roč. 17, č. 5, s. 264-266.
- **Přeček J.**, Hutyra M, Látal J, Kováčik K, Táborský M. Infekční endokarditida – diagnostika a doporučené postupy. Kardiologická revue. 2015, roč. 17, č. 4, s. 307-314.
- Herber O., Češka R., **Přeček J.** Spolupráce VPL s kardiologem a internistou v péči o pacienta s FS. Practicus. 2016, roč. 15, č. 6, s. 31-35.
- Hutyra M., Pavlů L., Šaňák D., **Přeček J.**, Köcher M., Tüdös Z., Skála T., Moravec O., Vindiš D., Táborský M. The role of echocardiography in patients

after ischemic stroke. *Cor et Vasa* (2016),  
<https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2016.02.003>

- Hutyra M., **Přeček J.** Plicní arteriální hypertenze – současné možnosti diagnostiky a léčby. *Interv Akut Kardiol* 2017, roč. 16, č. 2, s. 63-68.

**e) Kapitoly v monografiích**

- **Přeček J.** Fibrilace síní – jedna z kardiovaskulárních epidemií 21. století. In: Táborský M. et al. Fibrilace síní – novinky v léčbě 2013. Nakladatelství Axonite, Praha, 2013, ISBN 978-80-904899-3-6, p. 11-20.
- Hutyra M., **Přeček J.**, Šimek M. Plicní embolie. In: Táborský M, Kautzner J, Linhart A, (editoři). *eCardio* [on-line]. Praha: Mladá fronta; 2014 [cit. 1. 3. 2016]. Dostupné z: <<http://www.ecardio.cz/Article/Index2.aspx?ArticleId=97>>
- **Přeček J.** Telemedicína u diabetu a ischemické choroby srdeční. In: Táborský M. et al. *Novinky v Kardiologii 2016*, Mladá Fronta – Medical Services, Praha, 2016, ISBN 978-80-204-3984-0, p. 386-393.
- **Přeček J.**, Hutyra M. Telemedicína v praxi ambulantního kardiologa. In: Skalická H., Táborský M. (editoři). *Manuál ambulantního specialisty – kardiologa*. Mladá Fronta – Medical Services, Praha, 2016, ISBN 978-80-204-4226-0, p. 130-132.
- Hutyra M., **Přeček J.**, Šimek M. Plicní embolie. In: Táborský M., Kautzner J., Linhart A. (editoři). *Kardiologie*. Mladá Fronta – Medical Services, Praha, 2017, ISBN 978-80-204-4434-9, p. 750-767.

**f) Publikovaná abstrakta**

- **Přeček J.**, Tůmová G., Pucek L., Táborský M. Opakované tranzitorní ischemické ataky u 44-letého muže. *Interní medicína pro praxi*, vol. 13, n. Suppl. A, p. A15.  
*Prezentováno jako přednáška na VI. konferenci ambulantních internistů – Interní medicína pro praxi v Olomouci dne 1. 4. 2011.*
- **Přeček J.**, Kováčik F., Hutyra M., Smékal A., Vindiš D., Václavík J., Táborský M. Perikardiální výpotek a perikarditida jako první příznak nekardiálního onemocnění – soubor kazuistik. abstrakt publikován v „Knize abstrakt“ on-line systému České kardiologické společnosti  
*Prezentováno jako poster na XX. výročním sjezdu České kardiologické společnosti dne 14.5.2012 v Brně.*
- **Přeček J.**, Hřčková Y., Vindiš D., Tüdös Z., Prouzová Z., Staňka B., Sovová I. Táborský M. Angiosarkom srdce – popis klinického případu. abstrakt publikován v „Knize abstrakt“ on-line systému České kardiologické společnosti.  
*Prezentováno jako na XXI. výročním sjezdu České kardiologické společnosti dne 5. 5. 2013 v Brně.*
- **Přeček J.**, Hutyra M., Sněhota M., Vindiš D., Hetclová D., Kopecká R., Zapletalová J., Adam T., Táborský M. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as early independent predictor of outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation in patients with

the acute coronary syndrome after resuscitation, abstrakt publikován v on-line systému ESC.

*Prezentováno jako poster na kongresu Acute Cardiac Care 2013 v Madridu dne 13. 10. 2013.*

- **Přeček J.**, Hutyra M., Richter D., Václavík J., Kováčik F., Táborský M. Akutní proximální aortální disekce manifestovaná jako akutní koronární syndrom u muže s primárním hyperaldosteronismem. Abstrakt publikován v „Knize abstrakt“ on-line systému České kardiologické společnosti.

*Prezentováno jako poster na XXII. výročním sjezdu České kardiologické společnosti dne 5. 5. 2014 v Brně.*

- **Přeček J.**, Hutyra M., Moravec O., Sněhota M., Zapletalová J., Táborský M. NT-proBNP jako časný nezávislý prognostický marker výsledného neurologického stavu u pacientů po kardiopulmonální resuscitaci pro fibrilaci komor v akutní fázi infarktu myokardu. Abstrakt publikován ve sborníku konference na str. 26-27.

*Prezentováno jako přednáška dne 9.12.2014 na 12. konferenci Pracovní skupiny Akutní kardiologie České kardiologické společnosti v Karlových Varech.*

- **Přeček J.**, Moravec O., Kováčik F., Richter D., Hutyra M., Táborský M. Akutní končetinový uzávěr embolizační etiologie v důsledku pouze přechodného aneurysmatu levé komory srdeční v subakutní fázi infarktu myokardu. Abstrakt publikován v „Knize abstrakt“ on-line systému České kardiologické společnosti.

*Prezentováno jako poster na XXIII. výročním sjezdu České kardiologické společnosti dne 25.5.2015 v Brně.*

- **Přeček J.**, Moravec O., Kováčik F., Táborský M. Farmakoeconomická analýza použití tikagreloru a prasugrelu u pacientů s akutním koronárním syndromem. Abstrakt publikován v „Knize abstrakt“ on-line systému České kardiologické společnosti.

*Prezentováno jako poster na XXIII. výročním sjezdu České kardiologické společnosti dne 25.5.2015 v Brně (poster byl vybrán jako moderovaný).*

- **Přeček J.**, Hutyra M., Gajdošová L., Rozsivalová D., Kolek V., Brychtová S., Fryšáková L., Tüdös Z., Táborský M. Idiopatická fokální fibróza jako vzácná příčina restriktivní kardiomyopatie se současným plicním postižením – kazuistika. Abstrakt publikován v „Knize abstrakt“ on-line systému České kardiologické společnosti.

*Prezentováno jako poster na XXIV. výročním sjezdu České kardiologické společnosti dne 17.5.2016 v Brně.*

- **Přeček J.**, Hutyra M., Král M., Šaňák D., Vindiš D., Táborský M. Elevace troponinu T není asociována s lokalizací a rozsahem akutní ischemické cévní mozkové příhody. Cor et vasa. 2016, roč. 58, č. 6 (14. konference Akutní kardiologie, Karlovy Vary, 4.–6. prosince 2016), s. 781. ISSN: 0010-8650; 1803-7712 (elektronická verze).

*Prezentováno jako poster na 14. konferenci akutní kardiologie v Karlových Varech dne 5.12.2016. Oceněnou cenou za nejlepší poster.*

- **Přeček J.**, Látal J., Hutyra M., Kováčik F., Tüdös Z., Táborský M. Atrioventrikulární blok III. st. jako první projev obrovskobunečné myokarditidy. Abstrakt publikován v „Knize abstrakt“ on-line systému České kardiologické společnosti.  
*Prezentováno jako poster na XXV. výročním sjezdu České kardiologické společnosti dne 9.5.2016 v Brně.*

**g) Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech**

- **Přeček J.**, Hutyra M., Skála T., Vindiš D., Šimková I., Kováčik F., Šantavý P., Táborský M. Oběhová zástava při akutní plicní embolii – trombolýza nebo nefarmakologická léčba? Přednáška na 8. sympoziu PS plicní cirkulace ČKS dne 18. 1. 2014 ve Špindlerově Mlýně.
- **Přeček J.**, Hutyra M. Postkapilární plicní hypertenze - optimalizovaná farmakoterapie a nefarmakologická léčba srdečního selhání levé komory. Přednáška na 10. sympoziu PS plicní cirkulace ČKS dne 30. 1. 2016 ve Velkých Karlovicích.
- **Přeček J.** Přehled přímých perorálních antikoagulancií. Přednáška na semináři FN Olomouc „Nová perorální antikoagulancia v klinické praxi“ dne 4.2.2016 v Olomouci.
- **Přeček J.**, Hutyra M., Václavík J., Lonský V., Novotný J. Vzácná příčina bolesti na hrudi – kazuistika. Přednáška na konferenci „Echodny 2016“ dne 24.9.2016 v Praze.