

**Zánětlivá reakce a akutní poškození ledvin u pacientů  
s akutním infarktem myokardu komplikovaným  
kardiogenním šokem**

**Habilitační práce**

**As. MUDr. Mgr. Jiří Pařenica, PhD**

**Interní kardiologická klinika**

**Lékařská fakulta Masarykovy univerzity**

**Brno 2015**

## **Poděkování**

Děkuji přednostovi Interní kardiologické kliniky prof. MUDr. Jindřichu Špinarovi, CSc. za jeho trvalou podporu, konstruktivní konzultace a spolupráci při realizaci všech výzkumných projektů.

Velký dík patří všem kolegům a spolupracovníkům z IKK, bez jejichž pomoci a podpory by realizace výzkumných projektů nebyla možná. Zvláště děkuji svým kolegům MUDr. Ondřeji Tomanovi, Ph.D., MUDr. Petru Kalovi, Ph.D., MUDr. Martinu Polozckovi, MUDr. Romanu Miklíkovi, Ph.D., MUDr. Mariánu Felšöcimu, Ph.D., MUDr. Kateřině Helánové, MUDr. Krystýně Kluz, MUDr. Lence Kubkové, MUDr. Iloně Pařenicové, MUDr. Evě Ganovské, MUDr. Marii Pavlušové, MUDr. Petru Kubenovi a celému kolektivu koronární jednotky, zejména Bc. Ludmile Dostálové a Bc. Katarině Marcinechové, za jejich přátelskou pomoc a spolupráci.

Děkuji za dlouholetou spolupráci, konzultace a pomoc všem kolegům ze spolupracujících pracovišť, kteří nám pomáhají v oblasti výzkumu biomarkerů, zejména Doc. RNDr. Monice Pávkové Goldbergové, Ph.D., Mgr. Jolaně Lipkové, Ph.D (Ústav patologické fyziologie LF MU), Doc. RNDr. Josefu Tomandlovi, Ph.D., RNDr. Marii Tomandlové, Ph.D. (Biochemický ústav LF MU), Doc. MUDr. Milanu Dastychovi, CSc., Mgr. Janě Gottwaldové, MUDr. Zdeňce Čermákové (Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Brno a LF MU), Prof. MUDr. Jiřímu Litzmanovi, CSc. (Ústav klinické imunologie a alergologie, FN U Svaté Anny a LF MU) a MUDr. Janu Maláskovi, Ph.D. (Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN Brno a LF MU).

Děkuji za neocenitelnou a přátelskou pomoc kolegům z Institutu biostatistiky a analýz LF MU při analýze našich výsledků, zvláště RNDr. Jiřímu Jarkovskému, Ph.D., Doc. RNDr. Ladislavu Duškovi, Ph.D. a Mgr. Simoně Littnerové.

## **Předmluva**

Tato habilitační práce je tvořena teoretickým úvodem a výsledky klinických výzkumů. Části textu úvodu byly publikovány jako přehledné články, jejichž je autor prvním nebo korespondenčním autorem. Výsledky klinické práce nebyly dosud publikovány a jsou rozděleny do tří částí – 1. Charakteristika pacientů v kardiogenním šoku v kontextu všech pacientů s akutním srdečním selháním z českého registru akutního srdečního selhání AHEAD; 2. Infekční komplikace, rozvoj systémové zánětlivé reakce a možnosti využití nových biomarkerů k časné diagnostice infekce u pacientů v kardiogenním šoku; 3. Možnosti využití biomarkerů k časné predikci akutního poškození ledvin u pacientů s akutním infarktem myokardu a kardiogenním šokem.

## **Obsah**

### **1. Úvod**

- 1.1. Definice kardiogenního šoku, jeho vznik u pacientů s akutním infarktem myokardu, cíle terapie a léčba pacientů
- 1.2. Rozvoj zánětlivé reakce u pacientů v kardiogenním šoku a riziko infekce
- 1.3. Akutní poškození ledvin u pacientů s akutním infarktem myokardu a kardiogenním šokem
- 1.4. Možnosti využití krevních biomarkerů u pacientů s akutním infarktem myokardu

### **2. Cíle práce**

### **3. Metodika**

- 3.1. Charakteristika pacientů v kardiogenním šoku z českého multicentrického registru AHEAD network
- 3.2. Infekční komplikace u pacientů v kardiogenním šoku, možnosti využití krevních biomarkerů zánětu k časně detekci infekce a predikci prognózy
- 3.3. Akutní poškození ledvin u pacientů se STEMI a kardiogenním šokem, využití biomarkerů k časně predikci akutního poškození ledvin

### **4. Výsledky**

- 4.1. – Charakteristika a dlouhodobá mortalita pacientů v kardiogenním šoku z českého multicentrického registru AHEAD network
- 4.2. . - Infekční komplikace u pacientů v kardiogenním šoku, možnosti využití krevních biomarkerů zánětu k časně detekci infekce a predikci prognózy
- 4.3. Akutní poškození ledvin u pacientů se STEMI a kardiogenním šokem, využití biomarkerů k časně predikci akutního poškození ledvin

### **5. Diskuze**

- 5.1. Diskuze - charakteristika a dlouhodobá prognóza pacientů v kardiogenním šoku z českého multicentrického registru AHEAD network
- 5.2. Diskuze - kardiogenní šok, zánětlivá reakce a infekční komplikace
- 5.3. Diskuze – akutní poškození ledvin u STEMI a kardiogenního šoku a využití biomarkerů k jejich časně predikci

### **6. Závěr**

## Souhrn

Nejčastější příčinou kardiogenního šoku je akutní infarkt myokardu. K rozvoji kardiogenního šoku může přispět mimo těžké dysfunkce levé komory i rozvoj systémové zánětlivé odpovědi, mechanická komplikace, postižení pravé komory, iatrogenní poškození a předchozí kardiopulmonální resuscitace pro oběhovou zástavu. Emergentní koronarografie rozhodne o možnosti revaskularizace. Základem léčby je mimo reperfúzní léčby farmakologická podpora, která by měla být založena zřejmě na kombinaci inotropních (dobutamin) a vasopresoricky působících farmak (noradrenalin). Základní mechanickou podporou u pacientů v kardiogenním šoku zatím zůstává intraaortální balónková kontrapulzace. Hemodynamické monitorování slouží zejména k zajištění optimálního plnění levé komory (PCWP 18-22 mm Hg).

Registr AHEAD network (Acute Heart Failure Database) zahrnuje celkem 6242 pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání v 10 centrech s cathlabem a 5 regionálních nemocnicích bez cathlabu. Celkem 783 (12,5%) pacientů bylo v kardiogenním šoku. Před přijetím do nemocnice bylo resuscitováno pro oběhovou zástavu 18,4% pacientů, medián věku pacientů byl 73,3 roku. Akutní srdeční selhání de-novo mělo 69,9% pacientů, medián ejekční frakce levé komory byl 30%. K akutnímu poškození ledvin došlo u 38,4% pacientů. Intervenční revaskularizaci PCI podstoupilo 44,4% pacientů a dalších 4,2% pacientů podstoupilo operační revaskularizaci. Intra-aortální balónková kontrapulzace byla použita u 23,47% pacientů a podpora funkce ledvin mělo 4,5% pacientů. 30 denní mortalita byla 66%, roční mortalita 74% a 3-letá mortalita 78%.

Zánětlivá odpověď byla již dříve u pacientů v kardiogenním šoku demonstrována jako závažný negativní prognostický marker, zároveň tento aseptický zánět ztěžuje diagnózu infekční komplikace. Vyhodnotili jsme 80 konsekutivních pacientů v kardiogenním šoku, prospektivně byly sledovány jejich infekční komplikace. U 50 z nich byly vyhodnoceny zánětlivé markery (CRP, procalcitonin, pentraxin 3 (PTX3), presepsin), odběry byly provedeny sedmkrát během prvního týdne. Jako kontrolní skupina bylo vyhodnoceno 11 pacientů se STEMI bez kardiogenního šoku a 21 pacientů v septickém šoku. Infekce byla diagnostikována u 46,3% pacientů v kardiogenním šoku; 16 pacientů mělo infekci do 48 hod od přijetí. Nejčastější byly infekce dýchacího traktu (31.3% všech pacientů), močového traktu (13.8%) a sepse (2.5%). Nejistili jsme signifikantní rozdíl v průběhu jednotlivých biomarkerů u pacientů v kardiogenním šoku s a bez infekce. K časně diagnostice infekční

komplikace může pomoci atypický průběh zánětlivé reakce hodnocené biomarkery s pozdějším nebo druhým vrcholem. Extrémně vysoké hodnoty zánětlivých markerů provázené hemodynamickým zhoršením mohou být často projevy septického šoku. Vysoké hodnoty zánětlivých markerů jsou prediktorem vysoké 3 měsíční mortality. Závěrem lze konstatovat, že infekce jsou častou komplikací u pacientů v kardiogenním šoku; podílejí se na delší době mechanické plicní ventilace, ale pouze mírně zvyšují mortalitu. Opakované stanovení zánětlivých markerů může pomoci k časné diagnostice infekce a může pomoci při rozhodování o antibiotické léčbě.

Akutní poškození ledvin (AKI) je dalším významným prognostickým faktorem u pacientů s akutním koronárním syndromem a nejčastěji se vyskytuje právě u pacientů v kardiogenním šoku. Vyhodnotili jsme 665 pacientů se STEMI léčených primární PCI, z toho 102 pacientů mělo kardiogenní šok. U všech pacientů byla kalkulována hodnota validovaného klinického modelu (tzv. Mehran skóre) k predikci rozvoje AKI. Markery oxidačního stresu, zánětu, hemodynamického stresu a markery spojené s metabolismem oxidu dusnatého byly stanoveny při přijetí a za 24 hod od vzniku infarktu myokardu. AKI bylo hodnoceno podle KDIGO kritérií. Pacienti s rozvojem AKI měli významně vyšší 3-měsíční mortalitu (41.5% vs. 6%), vyšší hodnotu Mehran skóre (9 vs. 5), vstupní hodnotu NGALu (marker časného poškození ledvin), vyšší markery oxidačního stresu (Ferric reducing ability of plasma (FRAP), superoxid-dismutasa (SOD), 8-hydroxy-2-deoxyguanosinu (8-OHdG)) a nižší hodnotu glutathion-peroxidázy, vyšší markery zánětu (neopterin a pentraxin 3) a vyšší hodnoty natriuretických peptidů (NT-proBNP). Dle ROC analýzy byly dobrými prediktory rozvoje poškození ledvin v době přijetí 8-OHdG, NT-proBNP a neopterin, v době za 24 hod od vzniku infarktu pak FRAP a NT-proBNP (AUC > 0,78 pro všechny výše uvedené markery). Z těchto markerů však pouze neopterin přidaný ke klinickému modelu Mehran skóre signifikantně zvýšil jeho prediktivní hodnotu dle AUC. Závěrem lze říci, že výsledky jasně prokazují vztah zánětlivé reakce, oxidačního stresu a srdečního selhání s rozvojem akutního poškození ledvin. Neopterin se jeví jako biomarker, který by mohl zlepšit hodnotu klinického modelu Mehran k časné predikci akutního poškození ledvin.

# 1. Úvod

## 1.1. Definice kardiogenního šoku, jeho vznik u pacientů s akutním infarktem myokardu, cíle terapie a léčba pacientů

Šok je definován jako akutní, život ohrožující selhání oběhu, charakterizované nedostatečnou tkáňovou perfuzí, vedoucí k neadekvátní dodávce a utilizaci kyslíku a energetických substrátů tkáněmi ve vztahu k jejich aktuálním metabolickým potřebám. V důsledku tkáňové hypoperfuze dochází k rozvoji tkáňové hypoxie s funkčním a následně i morfologickým poškozením buněk, které může vést k rozvoji multiorgánového selhání. K základním příčinám rozvoje šokového stavu patří hypovolemický šok (v důsledku ztráty intravaskulárního objemu), kardiogenní šok (porucha srdce jako pumpy), obstrukční šok (překážka v proudění krve) a distribuční šok (důsledek nepoměru mezi objemem a náplní krevního řečiště) [1].

Kardiogenní šok je stav charakterizovaný hypoperfuzí orgánů v důsledku nízkého srdečního výdeje přes adekvátní náplň vaskulárního řečiště. Pacienty v kardiogenním šoku lze schematicky rozdělit na pacienty s počínajícím nebo krátce trvajícím šokovým stavem a na pacienty s plně rozvinutým kardiogenním šokem se známkami multiorgánového selhání. Hemodynamicky je kardiogenní šok charakterizován hypotenzí (systolický tlak (TKs) < 90 mmHg nebo střední tlak nižší o 30 mmHg než obvyklý), nízkým srdečním výdejem (často je srdeční index CI < 2,2 - 1,8 l/min/m<sup>2</sup>) a většinou tachykardií. Za kardiogenní šok se považuje i stav, kdy k udržení dostatečné tkáňové perfuze charakterizované TKs > 90 mmHg nebo indexovaným srdečním výdejem (CI) > 1,8-2 l/min/m<sup>2</sup> je nutné podání vasopresorů, inotropně pozitivních látek a/nebo zavedení mechanické srdeční podpory. Tento stav by měl trvat alespoň 30 min a musí být zajištěno adekvátní plnění levé komory (orientačně lze užít tlak v zaklínění PCWP > 15-18 mmHg nebo při postižení pravé komory end-diastolický tlak pravé komory > 10 mmHg) [2–5]. Zároveň s hemodynamickými parametry jsou přítomny klinické známky systémové hypoperfuze, která se projevuje oligurií < 20 ml/hod, alterací vědomí provázenou neklidem, u části pacientů jsou známky periferní vasokonstrikce s chladnými končetinami a mramorovanou kůží. Nejčastější příčinou rozvoje kardiogenního šoku je akutní infarkt myokardu (> 75%), dále to může být akutní mitrální nebo aortální insuficience, akutní myokarditida, intoxikace léky s negativně inotropním účinkem, akutní dekompenzace chronického srdečního selhání, akutní dekompenzace hypertrofické kardiomyopatie, myxom

levé síně, takotsubo kardiomyopatie nebo postkardiotomický syndrom. V diferenciální diagnostice musíme vyloučit hypovolemický šok, disekci aorty, plicní embolii, septický šok, neurogenní šok a anafylaktický šok.

Výskyt kardiogenního šoku u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST je 5-8%. Mezi rizikové faktory rozvoje šoku u pacientů s akutním infarktem myokardu patří infarktová lokalizace přední stěny, vyšší věk, hypertenze, diabetes mellitus, postižení 3 tepen, předchozí IM nebo angina pectoris, předchozí srdeční selhání a blok levého Tawarova raménka [6].

### ***Rozdělení pacientů v kardiogenním šoku u akutního infarktu myokardu***

V rámci akutního infarktu myokardu lze příčiny rozvoje šoku schematicky rozdělit do 6 skupin, které se v klinické praxi samozřejmě překrývají:

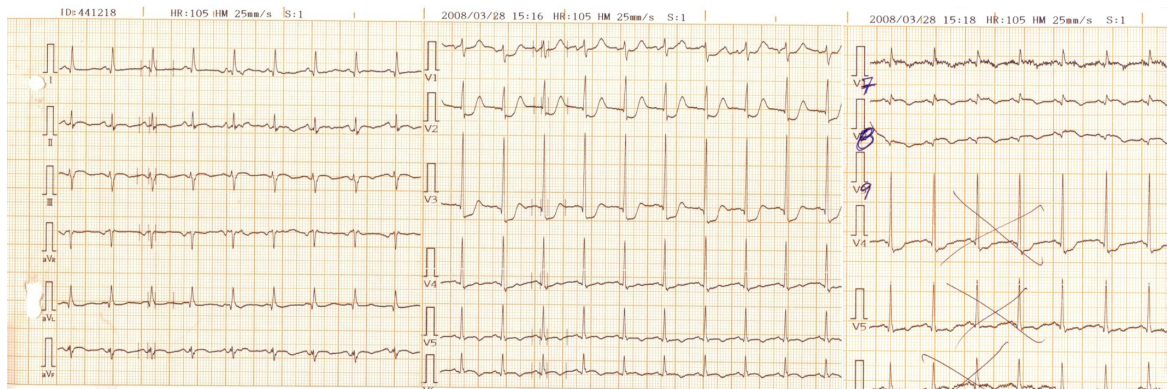
1. Rozsáhlá ztráta kontraktálního myokardu s rozvojem ***těžké systolické dysfunkce levé komory*** (EF LK většinou < 25%), vyskytuje se při uzavěru kmene levé koronární tepny, u pacientů po předchozím infarktu myokardu nebo při významném onemocnění 3 tepen. Klinicky jsou tyto pacienti od počátku charakterizováni nízkým srdečním výdejem, který vede k hypotenzi a kompenzatorní vasokonstrikci s vysokou systémovou vaskulární rezistencí. Mají studenou periferii a obraz mramorované kůže;
2. Významná ***dysfunkce levé komory***, která je ***potencována rozvojem systémové zánětlivé reakce - SIRS*** (Systemic inflammatory response syndrome). Klinicky sledujeme febrilie > 38°C, leukocytózu > 12000/μl, většinou tachykardii >90/min a teplou periferii. Během 24-72 hodin po infarktu stoupají hladiny celé řady cytokinů a dalších působků, jako je např. C-reaktivní protein, prokalcitonin, neopterin. Interleukin-6 a Tumor necrosis factor  $\alpha$  mají mimo jiné i přímý kardioinhibiční účinek. Zánětlivá odpověď vede ke zvýšené aktivitě inducibilní NO-syntházy (iNOS), která produkuje toxické množství oxidu dusnatého (NO). Vysoká hladina NO a jeho derivátů (např. peroxinitrátů) vede k další inhibici kontraktility myokardu, mitochondriální dysfunkci v neischemické části myokardu, snižuje odpověď organismu na katecholaminy, ovlivňuje metabolismus glukózy a způsobuje těžko ovlivnitelnou periferní vaskulární vasodilataci. Ta dále prohlubuje stávající hypotenzi, systémovou a myokardiální hypoperfuzi [3, 6]. Hemodynamicky sledujeme mimo dysfunkce levé komory a nízkého srdečního výdeje normální nebo sníženou periferní vaskulární rezistenci a teplou periferii (normální hodnoty SVRI 900-1200 dyn.s.cm<sup>-5</sup>).



3. **Mechanické komplikace IM: a) Ruptura mezikomorového septa** - výskyt této komplikace se v souvislosti s revaskularizační léčbou IM snížil na cca 0,2%. Ruptura mezikomorové přepážky se vyskytuje obvykle 2. - 8. den po akutním infarktu myokardu, může být provázena rekurentními bolestmi na hrudi bez Ekg korelátu a nově vzniklým holosystolickým parasternálním šelestem. Velikost defektu určuje hemodynamickou závažnost levo-pravého zkratu. V důsledku zkratu dochází k pravostrannému přetížení a rychlému zhoršení stavu v průběhu hodin až dnů pod obrazem pravostranného i levostranného selhání. Ruptura septa, která provází infarkt přední stěny, bývá lokalizována v apikální části septa, infarkt dolní stěny je provázen rupturou v oblasti bazální části septa a mívá horší prognózu. Diagnóza je stanovena na základě echokardiografického vyšetření s barevným Dopplerovským zobrazením levo-pravého zkratu. Ke kvantifikaci zkratu lze využít invazivní oxymetrii. Mortalita chirurgicky neléčených pacientů je vysoká, proto je doporučována neodkladná chirurgická operace k uzavěru defektu našitím záplaty. Pouze u hemodynamicky stabilních pacientů bez selhání lze vyčkat 2-3 týdny od infarktu ke zhojení a vazivové stabilizaci okolní tkáně defektu, která dovolí bezpečnější chirurgickou intervenci. Mortalita pacientů léčených kardiochirurgicky je 15-35%. U selhávajícího pacienta je indikováno zavedení intra-aortální balónkové kontrapulzace [7-9]. S uzavěrem defektu mezikomorové přepážky perkutánně zaváděným Amplatzerovým okludérem jsou omezené zkušenosti. **b) Ruptura volné stěny LK** – je příčinou až 10% náhlých úmrtí pacientů s akutním infarktem myokardu během hospitalizace. Zvýšeně rizikový se jeví rozsáhlý přední infarkt v povodí distálního úseku RIA s dlouhým delay, bez vytvořených kolaterál, s rozvíjejícím se aneurysmatem, u starších žen a u hypertoniků. Klinicky se prezentuje náhle vzniklým kardiogenním šokem velmi rychle vedoucím k elektromechanické disociaci v důsledku perikardiální tamponády. Mortalita je velmi vysoká, možností léčby je perikardiocentéza, která vede k uvolnění tamponády, podání vasopresorů a emergentní kardiochirurgická operace. **c) Částečná nebo úplná ruptura papilárního svalu** vede k akutní mitrální regurgitaci. Nejčastěji je postižen posteromediální papilární sval při infarktu dolní nebo zadní stěny, v dnešní době je to zejména při špatně diagnostikovaném a pozdě léčeném transmuralním infarktu v povodí ramus circumflexus/ ramus marginalis sinister (tzv. pravý zadní infarkt; kdy elevace ST úseku jsou diagnostikovatelné ve svodech V7-V9, zatímco na klasickém 12-svodovém Ekg zjišťujeme pouze kontralaterální deprese ST ve V2-3, R od V1/2 a nesignifikantní ST elevace nad DS – **obrázek 1.**). Významná mitrální regurgitace je

provázena nově vzniklým systolickým šelestem, klinicky vede k rozvoji plicního edému nebo kardiogenního šoku. Komplikace je diagnostikována transthorakální nebo jícnovou echokardiografií nebo při ventrikulografii. Při pravostranném monitorování nacházíme v zaklínění vysokou vlnu v. K hemodynamické stabilizaci je indikováno zavedení intraaortální balónkové kontrapulzace (IABK). Načasování kardiochirurgické operace závisí na hemodynamickém stavu pacienta, v případě oběhové nestability je indikován urgentní výkon, v případě stabilního stavu je možno vyčkat 1-3 týdny.

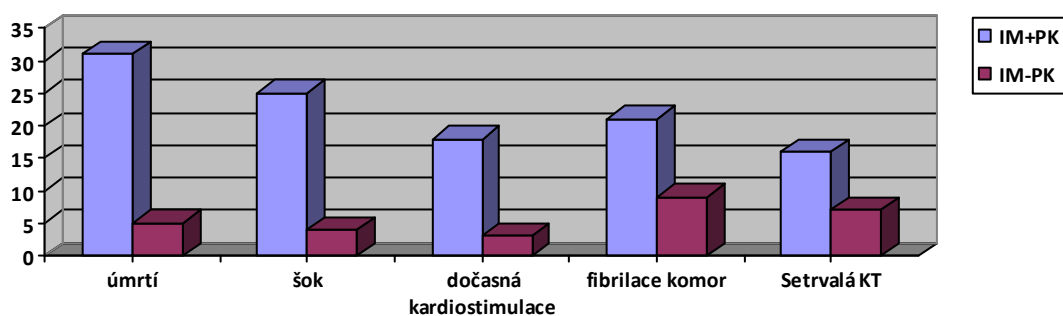
**Obrázek 1** Ekg změny u pacienta s tzv. pravým zadním infarktem v povodí ramus circumflexus/ ramus marginalis sinister, který může vést k ischemii zadního papilárního svalu a sekundárně k akutně vzniklé mitrální regurgitaci. (*R od V1/V2, deprese ST V2-4 kontralaterální k elevacím ST úseku ve V7-V9, často nesignifikantní elevace nad dolní stěnou II, III, aVF*). *Obrázek autora*



4. **Kardiogenní šok při postižení pravé komory.** K postižení pravé komory dochází nejčastěji při infarktu způsobeném uzávěrem proximálního úseku pravé koronární tepny a tím i k uzávěru její větve, která zásobuje pravou komoru (ramus ventricularis dexter). Infarkt pravé komory se na Ekg projevuje elevacemi ST úseku v pravém prekordiu ve svodech V<sub>3R</sub>-V<sub>4R</sub>. Pacienti s KŠ v důsledku dysfunkce pravé komory mohou mít vysoký end-diastolický tlak pravé komory (RVEDP), při RVEDP > 20 mmHg dochází k posunutí mezikomorového septa směrem do levé komory, zvyšuje se tlak v levé síni a zhoršuje se plnění levé komory. Změna geometrie rovněž sama zhoršuje systolickou funkci LK. V klinickém obraze převládá hypotenze bez známek levostranného selhání. Echokardiograficky diagnostikujeme abnormní funkci pravé komory a její dilataci, hodnotíme trikuspidální regurgitaci. Podle

echokardiografických studií dochází časem k částečné úpravě funkce pravé komory. Revaskularizace snižuje hospitalizační mortalitu pacientů s infarktem myokardu pravé komory. Ve studii SHOCK profitovali pacienti v kardiogenním šoku při postižení pravé komory z emergentní revaskularizace stejně jako pacienti v KŠ při postižení levé komory [6]. V léčbě hypotenze je indikována volumoterapie fyziologickým roztokem 1000-2000 ml během první hodiny a dále 200-300 ml do oběhové stabilizace [10]. End-diastolický tlak pravé komory v rozmezí 10-14 mmHg byl spojen s vyšším srdečním výdejem než vyšší nebo nižší tlaky [11]. V případě, že nedojde k úpravě krevního tlaku volumoterapií, je indikováno podání vasopresorů (noradrenalin) a dobutaminu. Jeho podání u těžké ischemické dysfunkce PK může zvýšit srdeční výdej levé i pravé komory [12, 13]. V prospektivním sledování byla mortalita pacientů s infarktem dolní stěny a postižením pravé komory 8x vyšší než u pacientů bez postižení pravé komory, pacienti s kardiogenním šokem při postižení pravé komory měli téměř stejnou mortalitu jako pacienti v kardiogenním šoku s postižením levé komory srdeční [3]. K vysazení vasopresorů dochází v průběhu několika dnů, nicméně u pacientů může přetrvávat sklon k hypotenzi, který je důvodem nenasazení terapie ACE inhibitory a beta-blokátory po infarktu myokardu. Výskyt kardiogenního šoku a dalších komplikací u pacientů s IM dolní stěny s a bez postižení pravé komory ukazuje obrázek 2.

**Obrázek 2** Výskyt komplikací u pacientů s akutním infarktem dolní stěny s nebo bez postižení pravé komory (data převzata z [14])



5. **Kardiogenní šok v důsledku nepřiměřené léčby** – časné podání betablokátorů [6] a nebo ACE inhibitorů může vést u pacientů s dysfunkcí levé nebo pravé komory, kteří jsou před podáním medikace hraničně tlakově a hemodynamicky kompenzováni, k rozvoji hypotenze a kardiogenního šoku. K léčbě jsou pak nutné vyšší dávky katecholaminů (dobutamin 10-20 ug/kg/min). Podání nepřiměřeně vysoké dávky diuretik u pacienta s akutním infarktem myokardu v plicním edému bez preexistujícího srdečního selhání může vést k výrazné diuretické odpovědi s následnou hypovolémií a hypotenzí špatně reagující na vasopresory. Rovněž podání diuretik u pacientů s infarktem pravé komory může způsobit těžkou hypotenzi a rozvoj kardiogenního šoku. Recentní analýza pacientů ze studie Triumph ukázala, že časně zahájená léčba beta-blokátory u pacientů, hospitalizovaných pro kardiogenní šok může vést k vyšší 30 denní mortalitě. Podobný trend (statisticky nevýznamný) byl sledován i při časném zahájení léčby ACE inhibitory [15].
6. **Kardiogenní šok u pacientů po kardiopulmonální resuscitaci** – všechny současné studie a registry zahrnují mezi pacienty v kardiogenním šoku i pacienty po kardiopulmonální resuscitaci při akutním infarktu myokardu. Tito pacienti tvoří až 40% všech pacientů. Zde se mimo dysfunkce levé komory může podílet na rozvoji hypotenze i složka neurogenní, která vede k vasoplegii, dále zde může být podíl omráčeného myokardu nebo insuficience hypotalamu a nadledvin.

**Tabulka 1** Schématické rozdělení pacientů v kardiogenním šoku u akutního infarktu myokardu

<b>1. Těžká dysfunkce LK (EF ≈ 20%)</b> – často postižení kmene, 3VD, kompenzatorní systémová vazokonstrikce
<b>2. Středně těžká dysfunkce LK (EF ≈ 30-35%) s rozvojem systémové zánětlivé reakce</b> (febrilie, vysoké známky zánětu - CRP, normální či nízká SVR)
<b>3. Mechanické komplikace</b> (ruptura volné stěny, ruptura mezikomorové přepážky, významná akutní mitrální regurgitace)
<b>4. Infarkt dolní stěny s postižením pravé komory</b>
<b>5. Iatrogenní kardiogenní šok</b> (hypovolémie, časná léčba beta-blokátory, event. ACEI)
<b>6. Šok u pacientů po KPR</b> (podíl neurogenního šoku - vasoplegie, omráčený myokard, insuficience hypotalamu a nadledvin)

## ***Léčba pacientů v kardiogenním šoku u akutního infarktu myokardu***

### ***Intervenční léčba***

**Koronarografie** by měla být provedena emergentně u všech pacientů s akutním infarktem myokardu (STEMI i NSTEMI) v kardiogenním šoku bez časových omezení od vzniku bolestí [16]. Koronarografie u pacientů v kardiogenním šoku je indikována rovněž při podezření na ischemickou etiologii. Hladina srdečních troponinů, jejichž stanovení je v současné době indikováno k detekci ischemie, může být u pacientů v kardiogenním šoku zvýšená i z jiných příčin než ischemie myokardu na podkladě aterosklerózy koronárních tepen [17].

U pacientů v kardiogenním šoku by měla být provedena **revaskularizace** PCI nejen na infarktové tepně, ale i na dalších větších koronárních tepnách s kritickou stenózou. Pokud nález nelze vyřešit pomocí PCI a ischemická oblast je natolik rozsáhlá, že výsledný infarkt je pro nemocného rizikovější než akutní operace, je vhodné provést operační revaskularizaci koronárním bypassesem. Zahájení operace by mělo být do 4 hod od vzniku bolestí. Při stabilizaci pacienta, například použitím IABP, je možné provést operační revaskularizaci urgentně za 3-7 dní od infarktu nebo vždy individuálně zvážit stav pacienta a riziko akutní operace [16].

### ***Trombolýza***

Okamžité **podání trombolýtika** zvažujeme u pacientů bez kontraindikace trombolýzy, u nichž byl STEMI diagnostikován do 2 hodin od vzniku bolestí a předpokládaná doba od diagnózy k PCI je větší než 90-120 min (tedy samotný transport je delší než 60-90 min). Následně je pacient okamžitě transportován ke koronarografii, která by měla být provedena za 3-24 hod po podání fibrinolytika [16]. V podmínkách ČR je tato možnost v současné době vzhledem k dostupnosti primární PCI výjimečná.

### ***Intraaortální balónková kontrapulzace***

Intraaortální balónková kontrapulzace (IABK) je základní mechanickou podporou využívanou pro podporu oběhu u pacientů v kardiogenním šoku. IABK zlepšuje koronární a periferní průtok krve při inflaci balónu v diastole a snižuje práci myokardu a spotřebu kyslíku snížením afterloadu rychlou desuflací balónu na před počátkem systoly. Před publikací výsledků studie IABP-SHOCK II bylo zavedení IABK indikováno u pacientů s hemodynamickou nestabilitou, v šoku nebo s mechanickou komplikací co nejdříve, nejlépe

ještě před koronarografií. Absolutní kontraindikací IABP je významná aortální insuficience a aortální disekce [18]. V současné době je indikace zavedení IABK po publikaci výsledků studie IABP-SHOCK II sporná. Tato randomizovaná studie neprokázala benefit na snížení 30 denní ani roční mortality [19, 20]. Studie přinesla mnoho nových informací a je třeba konstatovat, že takto těžce nemocné pacienty je velmi obtížné zařazovat do klinického hodnocení. Nicméně studie měla i řadu sporných bodů – během randomizace mělo katecholaminy pouze 90% pacientů, medián ejekční frakce byl 35% (interquartilní rozsah (25-75 percentil) EF byl 25-45%, tudíž dalších 25% pacientů mělo EF nad 45%), postižení přední stěny nebo postižení kmene levé koronární tepny (kde bychom očekávaly největší procento nutnosti použití IABK) mělo 45% a 9% pacientů, postižení pravé koronární tepny mělo 25% pacientů. Resuscitováno bylo před přijetím plných 44% pacientů. Celkově se dá říci, že výsledky studie mohly být ovlivněny výše uvedenými limitacemi, u části z nich se mohlo jednat o pacienty vyžadující podporu vasopresory např. v důsledku hypotenze po resuscitaci, na které se podílí i jiné mechanismy než těžká dysfunkce levé komory a ischemie při reziduálních stenózách, při které může být IABK zřejmě prospěšná.

IABK může být prospěšná před korekcí mechanických komplikací IM (defekt mezikomorového septa, akutní mitrální regurgitace při ruptuře papilárního svalu). Při kardiogenním šoku není IABK indikována rutinně. IABK však může být použita u selektovaných pacientů s kardiogenním šokem před, v průběhu nebo po revaskularizaci (těžší formy šoku, pacienti nelepšící se po revaskularizaci, neúspěšná PCI, inkompletní revaskularizace, most k CABG nebo k zavedení jiném mechanické podpory). Použití IABK může být zvaženo také u KŠ z jiné příčiny než AIM, např. při těžké akutní myokarditidě, stresem indukované kardiomyopatii, těžké dekompenzaci chronického srdečního selhání u dilatované kardiomyopatie nebo akutní neischemické mitrální regurgitaci [21].

### ***Další mechanické oběhové podpory***

Při trvající hemodynamické nestabilitě lze ve specializovaných centrech zavést další ***mechanické podpůrné systémy***. Mimetělní membránová oxygenace (extracorporeal membrane oxygenation – ECMO) by měla být zvažena jako dočasná srdeční podpora při trvajícím těžkém srdečním selhání při zavedené IABP, u kterého se předpokládá časně zlepšení funkce po revaskularizaci. Při trvání těžké dysfunkce levé komory a nestabilitě pacienta je možno zvažít chirurgickou implantaci levokomorové (LVAD) nebo biventrikulární mechanické podpory (BiVAD). Použití perkutánně zaváděné centrifugální pumpy (Tandem heart) nebo mikroaxiální pumpy (Impella) vedlo u pacientů se STEMI ke

zlepšení hemodynamických parametrů ve srovnání s IABP, ale nezlepšilo 30 denní mortalitu [22, 23].

### ***Echokardiografie***

Echokardiografie má zásadní význam při stanovení etiologie kardiogenního šoku a měla by být provedena co nejdříve. Vyšetření se neprovádí paušálně u pacientů se STEMI před emergentní koronarografií, pokud není podezření na mechanickou komplikaci.

Echokardiografické vyšetření posoudí funkci levé a pravé komory, chlopenního aparátu a perikardu, je nezbytné při podezření na mechanickou komplikaci při akutním infarktu myokardu nebo v diferenciálně-diagnostickém algoritmu (pomůže rozlišit disekci aorty, tamponádu, plicní embolii apod.).

### ***Cíle terapie***

Cílem terapie je udržení systémového tlaku k zachování perfuze orgánů, zajištění dostatečné oxygenace krve, udržení normálního nebo téměř normálního pH krve, korigování metabolických odchylek vnitřního prostředí včetně hyperglykémie, prevence komplikací jako je stresový žaludeční vřed, infekce dýchacích cest a krvácivých komplikací. V praxi to znamená dosažení následujících cílů: zachování diurézy ( $> 0,5$  ml/kg/h), udržení systémového tlaku minimálně 90/60 mmHg (střední tlak MAP  $\geq 65$  mmHg), saturace smíšené žilní krve  $\geq 65\%$  (event. saturace v horní duté žíle  $\geq 70\%$ ), hladina laktátu  $< 2$  mmol/l [9].

### ***Pravostranná katetrizace***

U pacientů v kardiogenním šoku, u kterých se nedaří dosáhnout cílového tlaku, je doporučováno invazivní hemodynamické monitorování Swan-Ganzovým balónkovým katetrem. Cílová hodnota tlaku v zaklínění (PCWP) je 18-22 mmHg. V případě nízkého PCWP  $< 15$  mmHg je nutná volumoterapie. Pokud není zaveden Swan-Ganzův katetr a trvá hypotenze bez výrazné reakce na vasopresory, je doporučováno rychlé podání tzv. 'vyzývací dávky' 250-500 ml krystaloidu. V případě hypotenze v důsledku hypovolémie dojde k rychlému zvýšení krevního tlaku. U sedovaného pacienta se sinusovým rytmem predikuje variabilita pulzního tlaku nebo stroke volumu  $> 10-15\%$  pozitivní reakci na tekutiny. Podání vysokých dávek koloidních roztoků na bázi HES může zvyšovat riziko poškození ledvin. V případě, že neznáme hodnoty PCWP, lze se orientovat centrálním žilním tlakem (CVP). Cílová hodnota CVP je 8-12 mmHg, v případě umělé plicní ventilace 12-15 mmHg. Zvýšená hodnota centrálního žilního tlaku nad 15 mmHg může vést ke zhoršení funkce ledvin a

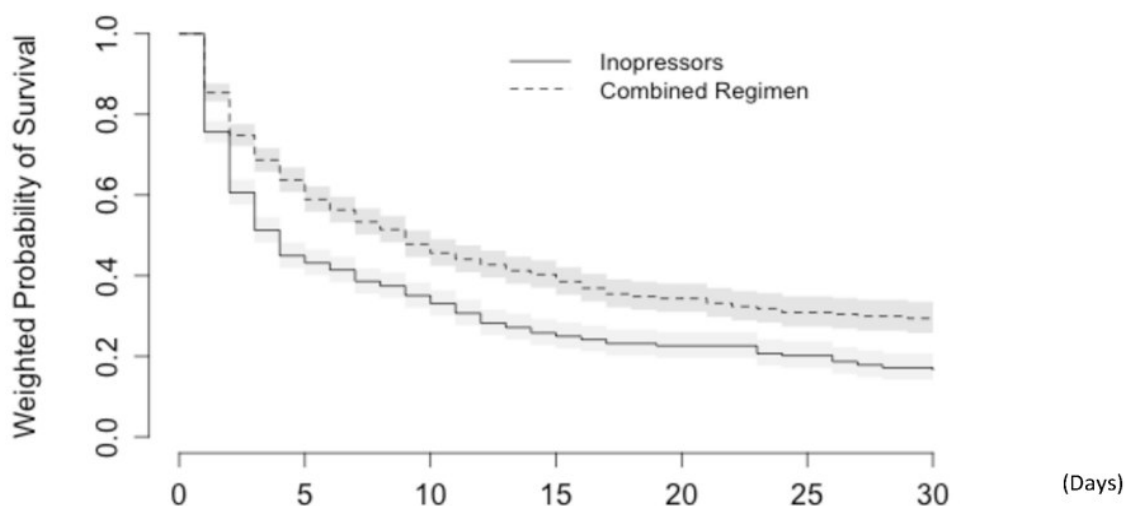
vysoké centrální žilní tlaky byly prediktorem špatné prognózy u pacientů se srdečním selháním.

### **Farmakologická léčba**

Dříve bylo v případě nutnosti *inotropní podpory* doporučováno zahájit léčbu dopaminem v dávce 5-20 ug/kg/min, který má pozitivně inotropní i vasokonstrikční efekt. Existuje pouze málo dat o farmakologické léčbě u pacientů v kardiogenním šoku. Studie SOAP II analyzovala strategii zahájení léčby u pacientů v šoku – srovnávala zahájení léčby noradrenalinem s dopaminem. V subanalýze 280 pacientů v kardiogenním šoku mělo jednoznačně lepší efekt zahájení léčby noradrenalinem [24].

Přínos iniciační strategie léčby inodilatátorem s vasopresorem oproti samotnému vasopresoru přinesla analýza léčby 988 pacientů z registrů akutního srdečního selhání ALARM-HF, EFFICA a AHEAD main. Jednalo se o pacienty s průměrnou EF 30%, 30 denní mortalita byla 65%, celkem 62% pacientů tvořili pacienti s AKS. Metodika propensity score byla využita k vybalancování charakteristiky srovnávaných skupin. Léčba kombinací vasopresoru (noradrenalin) společně s inodilatátorem (dobutamin nebo levosimendan) vedla k redukci 30 denní mortality oproti léčbě samotným noradrenalinem [25] (Obr. 3).

**Obrázek 3.** Redukce 30 denní mortality pacientů v kardiogenním šoku dle iniciační strategie léčby – inopresor ve srovnání s kombinací inopresor s inodilatátorem. (Se souhlasem autorů převzato z[25].





V praxi preferujeme při hypotenzii u kardiogenního šoku noradrenalin (0,5-30 µg/min) v kombinaci s dobutaminem. (5-40 µg/kg/min). Při nedostatečné odpovědi lze podat kontinuálně adrenalin v dávce 0,01-0,5 µg/kg/min, nejlépe cestou centrálního žilního katetru [12]. Podání levosimendanu u pacientů s akutním infarktem myokardu v kardiogenním šoku není obecně doporučováno, přestože existují práce prokazující jeho pozitivně inotropní efekt u pacientů v kardiogenním šoku [26]. Podání levosimendanu lze zvážit jako inotropní podporu, pokud se daří udržet TKs >90-95 mmHg při možné podpoře noradrenalinem. Iniciální dávka je 0,05 µg/kg/min bez úvodního bolusu a dále se zvyšuje dle tlakové odezvy na 0,1-0,2 µg/kg/min [27].

**Kardiogenní šok rezistentní na katecholaminy.** Příčinou rezistence na podávané vasopresory může být mimo hypovolémie rovněž acidóza, hypoxie, patologicky vysoká tvorba oxidu dusnatého, deplece vazopresinu, insuficience nadledvin nebo předchozí terapie vasodilatačními léky a betablokátry. U pacientů s postkardiotomickou hypotenzí rezistentní na katecholaminy a u pacientů v kardiogenním šoku po infarktu myokardu byl prokázán pozitivní efekt podání vasopresinu [28, 29]. U pacientů v kardiogenním šoku po akutním infarktu myokardu s hypotenzí refrakterní na katecholaminy s normální nebo nízkou periferní vaskulární rezistencí lze jako rescue terapii po vyčerpání dostupných katecholaminů a mechanické podpory podat **terlipressin** v dávce 2-3 mg/24 hod (pokud není dostupný vazopresin), mortalitní data z větších studií však chybí.

Další příčinou katecholamin-rezistentní hypotenze u pacientů v kardiogenním šoku může být relativní nadledvinová insuficience. Pacientům v septickém šoku je v případě hypotenze přes adekvátní tekutinovou resuscitaci a trvalou závislost na vasopresorech doporučována terapie **stresovou dávkou hydrokortisonu** (200-300 mg/den ve 3-4 dávkách nebo kontinuální infuzí). Podle metaanalýzy podání kortikosteroidů u pacientů s akutním IM nevedlo ke zvýšení četnosti ruptury myokardu a dokonce došlo ke snížení mortality [30]. Podání nízké dávkovaných steroidů u pacientů v kardiogenním šoku nemá mortalitní data, ale lze ji zvážit jako rescue terapii v případě trvání katecholamin-rezistentní hypotenze přes adekvátní tekutinovou resuscitaci po předchozí léčbě vasopresory, inotropiky a mechanickou podporou. Dávkování jednotlivých léků a profil jejich účinku ukazuje tabulka 2.

**Tabulka 2** Schématické znázornění účinku vybraných vasopresorů a inotropních látek.

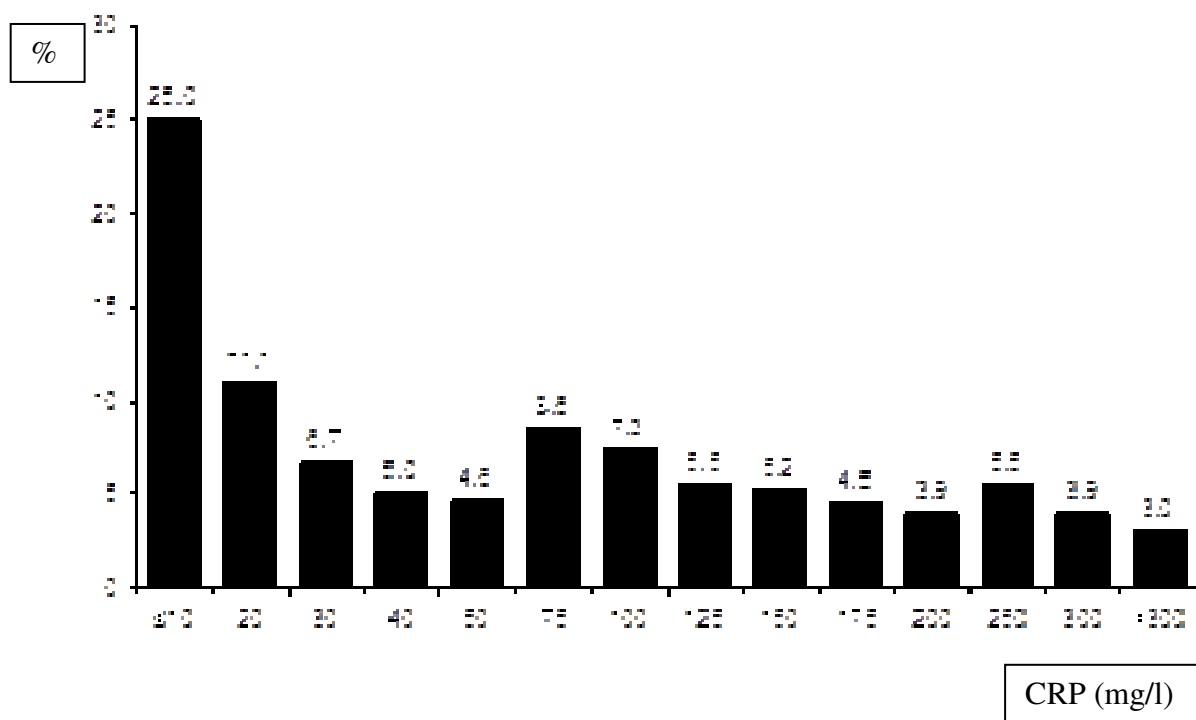
	<u>Dávka</u>	<u>TF</u>	<u>Kontra- ktilita</u>	<u>Vaso- konstrikce</u>	<u>Vaso- dilatace</u>
Noradrenalin	0,5-30 ug/min	+	++	++++	0
Dopamin	4-20 ug/kg/min	++	++	++	0
Adrenalin	1-20 ug/min	+++	++++	+++	++
Vasopresin	0,01-0,03 U/min	0	0	++++	0
Terlipressin	1,3 ug/kg/hod	0	0	++++	0
Dobutamin	2-20 ug/kg/min	++	++++	0	++
Levosimendan	0,05-0,2 ug/kg/min	+	+++	0	++
Milrinon	0,375-0,75 ug/kg/min	+	+++	0	++

## 1.2. Rozvoj systémové zánětlivé reakce u pacientů v kardiogenním šoku a riziko infekce

Hospitalizační mortalita pacientů se STEMI je excelentní  $\approx 4\%$  [31]. Nicméně mortalita pacientů v kardiogenním šoku zůstává vysoká  $\approx 54-63\%$ , ačkoliv rutinní revaskularizace pomocí primární PCI vedla dle registru GRACE k mírnému poklesu mortality [32, 33]. Výskyt kardiogenního šoku u pacientů s akutním koronárním syndromem je  $\approx 4-5\%$  [33]. Opakovaně bylo demonstrováno, že rozvoj zánětlivé reakce u pacientů s AKS má prognostický význam [34]. Zánětlivá reakce je charakterizována elevací C-reaktivního proteinu (CRP), která může být detekována 4–8 h od vzniku infarktu myokardu a peaku dosahuje po  $\approx 50$  h [35]. Klinická studie Shock, která hodnotila význam revaskularizace a IABK u pacientů v kardiogenním šoku mimo jiné ukázala, že u 20% pacientů v kardiogenním šoku při akutním infarktu myokardu se vznikla těžká zánětlivá reakce, která se rozvinula převážně 4. den u pacientů s prokázaným infektem a druhý den u pacientů bez prokázané infekce [36]·[37]. Pacienti v kardiogenním šoku jsou ve vysokém riziku rozvoje infekce a souběh kardiogenního šoku a infekce vyžaduje rozdílnou léčebnou strategii. V klinické praxi je mnohdy obtížné rozlišit mezi aseptickou zánětlivou reakcí a nově vzniklou infekcí, zejména u pacientů v kardiogenním šoku na umělé plicní ventilaci. Nové biomarkery nebo jejich kombinace by mohli časně podpořit diagnózu infekce, založenou na klinickém podezření, a časně zahájit antibiotickou terapii před výsledky mikrobiologické kultivace.

Obrázek 4 dokumentuje rozvoj zánětlivé reakce v populaci konsekutivních pacientů s AKS (STEMI, NSTEMI i nestabilní angína pectoris) hospitalizovaných na koronární jednotce Interní kardiologické kliniky FN. Hodnota C-reaktivního proteinu byla měřena v době předpokládaného maxima 3.den ráno.

**Obrázek 4** Rozvoj zánětlivé reakce hodnocené pomocí C-reaktivního proteinu stanoveného 3. den ráno od vzniku infarktu myokardu u 1200 konsekutivních pacientů s AKS hospitalizovaných na Koronární jednotce Interní kardiologické kliniky FN Brno (dosud nepublikovaná data autora).



### 1.3. Akutní poškození ledvin u pacientů s akutním infarktem myokardu a kardiogenním šokem

Akutní poškození funkce ledvin je významný prognostickým faktorem u pacientů s AKS. V roce 2010 byl na základě konsensu expertů schematicky rozdělen vztah mezi srdeční a renální funkcí na 5 základních subtypů tzv. kardiorenálního syndromu (KRS). Akutní zhoršení funkce ledvin (Acute kidney injury – AKI) v důsledku akutního poškození funkce srdce je charakterizováno kardiorenálním syndromem 1. typu.

Akutní poškození funkce ledvin bylo klasifikováno podle RIFLE kritérií [38], AKIN kritérií [39] a posléze pozměněno podle KDIGO klasifikace [40]. Podle poslední klasifikace KDIGO je AKI definováno jako vzestup kreatininu  $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$  během 48 hod nebo vzestup kreatininu na 1,5 násobek oproti bazální hodnotě, která je známa nebo se předpokládá, že se tak stalo během posledních 7 dní; nebo oligourie  $< 0,5 \text{ ml/kg/hod}$  po dobu 6 a více hodin. Stupeň akutního poškození dle KDIGO kritérií je uveden v tabulce 3.

**Tabulka 3.** Klasifikace akutního postižení ledvin dle KDIGO kritérií.

Stádium	Kritéria podle kreatininu	Kritéria podle diurézy
AKI (bez ohledu na stupeň) - vzestup kreatininu $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$ během 48 hod nebo vzestup kreatininu na 1,5 násobek oproti bazální hodnotě, která je známa nebo se předpokládá, že se tak stalo během posledních 7 dní; nebo oligourie $< 0,5 \text{ ml/kg/hod}$ po dobu 6 a více hodin		
1	Vzestup sérového kreatininu o $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ nebo vzestup na 1,5-1,9 násobek proti bazální hodnotě	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ po dobu 6-12 hodin
2	Vzestup kreatininu na 2,0-2,9 násobek oproti bazální hodnotě	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ po dobu 12 hodin a více
3	Vzestup kreatininu na 3,0 násobek nebo vzestup kreatininu $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ nebo zahájení RRT nebo u osob $< 18$ let pokles eGFR na $< 35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	$< 0,3 \text{ ml/kg/h}$ po dobu 24 hodin a více nebo anurie po dobu 12 hodin a více

Vzájemné působení mezi srdcem a ledvinami je oboustranné a je zprostředkováno sympatickým nervovým systémem (SNS), renin-angiotensin-aldosteronovým systémem (RAAS), hormonálně prostřednictvím antidiuretického hormonu (ADH), působením natriuretických peptidů a prostřednictvím imunitního systému. V rámci ASS může dojít k poškození ledvin v důsledku sníženého srdečního výdeje a hypoperfuze ledvin při nízkém středním arteriálním tlaku. Aktivace systému RAAS a SNS vede zejména vasokonstrikcí vas afferens ke snížení glomerulární filtrace, zároveň dochází k retenci sodíku a vody. Zvýšená retence sodíku a vody zvyšuje centrální žilní tlak a žilní kongesci, která se rovněž podílí na zhoršení glomerulární filtrace. Působením angiotensinu II je aktivována NADPH-oxidáza, která vede ke zvýšené produkci reaktivních forem kyslíku (Reactive oxygen species – ROS). Tento zvýšený oxidační stres vede k poškození membrán, nukleových kyselin a dále poškozuje srdce a ledviny. Vaskulární faktory, jako je oxid dusnatý (NO), prostaglandiny, natriuretické peptidy a endothelin rovněž modulují perfuzi ledvin nezávisle na centrální hemodynamice. Arginin vasopresin (antidiuretický hormon) má nepříznivý vliv na progresi KRS, potencuje retenci tekutin a účinek angiotensinu II a noradrenalinu. K poškození ledvin může dále dojít zátěží kontrastní látkou (kontrastem indukovaná nefropatie) při selektivní koronarografii nebo perkutánní koronární intervenci. U části pacientů v kardiogenním šoku dojde k rozvoji septického stavu nebo systémové zánětlivé reakce (SIRS), které se rovněž mohou podílet na rozvoji renální dysfunkce. Zde se pak KRS 1. typu překrývá se sekundárním KRS 5. typu, kdy systémové onemocnění, v tomto případě sepse, vede k poškození funkce jak srdce, tak ledvin. Veškeré uvedené mechanismy se v závislosti na etiologii srdečního poškození různou měrou podílejí na obousměrném ovlivnění funkce srdce a ledvin [41, 42].

Výsledky z registru AHEAD u pacientů v kardiogenním šoku dokládají prognostický význam akutního poškození ledvin, k němuž došlo u 42,9% pacientů. Mortalita pacientů s KDIGO 1/2/3 byla > 70%, u pacientů bez akutního poškození ledvin byla pouze 9,9% (Tabulka 4.) [41].

**Tabulka 4.** Výskyt akutního poškození ledvin a jeho vliv na 30 denní mortalitu u pacientů v kardiogenním šoku dokládají výsledky z registru AHEAD ([41])

<b>Kardiogenní šok (N=532)</b>	
<b>Věk<sup>1</sup></b>	74 (50; 88)
<b>Vstupní kreatinin<sup>1</sup></b>	128 (71; 284)
<b>Maximální kreatinin<sup>1</sup></b>	164 (82; 477)
<b>Vstupní kreatinin &gt; 110<sup>2</sup></b>	64,1%
<b>Zhoršení funkce ledvin<sup>2</sup></b>	
<b>bez AKI</b>	57,1%
<b>KDIGO 1</b>	25,9%
<b>KDIGO 2+3</b>	16,9%
<b>30 denní mortalita<sup>3</sup></b>	
<b>bez AKI</b>	9,9%
<b>KDIGO 1</b>	71,0%
<b>KDIGO 2+3</b>	78,9%

<sup>1</sup>medián (5-95 percentil)

<sup>2</sup>absolutní a relativní četnost

<sup>3</sup>počet zemřelých / celkový počet pacientů (mortalita)

V případě rozvoje akutního renálního selhání v důsledku kardiogenního šoku je indikováno zahájení hemoeliminačních metod dle obecných doporučení pro intenzivní péči [39] (Tabulka 5). U hemodynamicky nestabilních pacientů je preferováno použití kontinuálních metod před intermitentními, je preferována hemofiltrace před hemodialýzou. Je preferováno spíše časné zahájení kontinuální veno-venózní hemofiltrace (CVVHF). Hemoeliminační metody představují způsob orgánové podpory a nikoliv kauzální způsob léčby. CVVHF může vést u těchto pacientů k redukcí podávaných vasopresorů a k hemodynamické stabilizaci. Recentně byla publikována práce, která prokázala významný efekt na snížení mortality při zahájení časné podpory funkce ledvin u pacientů s AKS, dysfunkcí levé komory (EF < 40%) a pre-existující renální dysfunkcí (eGFR < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Roční mortalita byla ve skupině intervenované 3%, v konzervativně léčené skupině 23% (P<0,01). [43]

**Tabulka 5.** Indikační kritéria renální substituční léčby u pacientů s akutním poškozením ledvin.

<b>Biochemické ukazatele</b>
Refrakterní hyperkalémie > 6,5 mmol/l
Urea > 27 mmol/l
Refrakterní metabolická acidóza pH < 7,15
Refrakterní metabolické abnormality: hyponatrémie, hypernatrémie nebo hyperkalcémie
Tumor lysis syndrom s hyperurikémií a hyperfosfatémií
Porucha cyklu urey a organická acidurie ústící do hyperamonémie, metylmalonové acidémie
<b>Klinické indikace</b>
Diuréza < 0,3 ml/kg za 24 hod nebo anurie po dobu 12 hod
AKI s multiorgánovým selháním
Refrakterní objemové přetížení nereagující na diuretickou terapii
Uremický syndrom (encefalopatie, perikarditida, neuropatie, krvácení)
Vytvoření intravaskulárního prostoru pro plasmu a další krevní produkty, infuze a nutriční
Těžká otrava nebo předávkování
Těžká hypotermie nebo hypertermie



#### 1.4. Možnosti využití krevních biomarkerů u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním – úvod do problematiky biomarkerů

Slovo biomarkery je nedílnou součástí preklinického a klinického výzkumu, ale i klinické praxe. Podle The National Institutes of Health Biomarkers Definitions Working Group je biomarker definován jako: „*vlastnost, která je objektivně měřena a hodnocena jako indikátor normálních biologických procesů, patogenních procesů, nebo farmakologické odpovědi na terapeutickou intervenci.*“ [44]

Biologické markery hodnocené z krve přináší řadu informací a jejich využití lze schematicky rozdělit do 4 oblastí:

1. Studium biomarkerů přináší nové poznatky z fyziologie a patofyziologie. Například B-type natriuretický peptid, který je uvolňován při tlakovém nebo objemovém přetížení srdce, vede k vasodilataci, inhibici sympatického adrenergního systému, v ledvinách vede k inhibici renin-angiotensin-aldosteronového systému a zvyšuje diurézu a natriurézu.
2. Biomarkery mají diagnostický význam. Např. stanovení troponinů (T nebo I) je v současné době standardem k diagnostice akutního koronárního syndromu.
3. Biomarkery mohou sloužit ke stratifikaci pacientů a predikci krátkodobé a dlouhodobé prognózy. Např. vstupní hladina N-terminálního konce proBNP (NTproBNP)  $>400$  pg/ml u pacientů s akutním koronárním syndromem významně zvyšuje riziko kardiovaskulární mortality a/nebo rehospitalizací pro srdeční selhání. V klinické praxi lze využít samotný biomarker nebo jeho přínos navíc k validovanému klinickému modelu (např. GRACE score nebo TIMI risk score) [45].
4. Biomarkery se mohou stát cílem léčby. Např. syntetická rekombinantní forma BNP – neseritide – je lék určený k intravenóznímu podání u pacientů se srdečním selháním s účinkem vasodilatačním, natriuretickým a diuretickým [46].

## **2. Cíle práce**

- 1.** Ukázat charakteristiku a dlouhodobou prognózu pacientů v kardiogenním šoku v rozsáhlém prospektivně sledovaném souboru pacientů hospitalizovaných v českých nemocnicích a zařazených do registru akutního srdečního selhání AHEAD network.
- 2.** Popsat infekční komplikace u pacientů v kardiogenním šoku, pomocí krevních biomarkerů popsat zánětlivou reakci a posoudit možnosti využití těchto biomarkerů k časné diagnostice infekce a k predikci prognózy.
- 3.** Posoudit přínos nových biomarkerů k časné predikci rozvoje akutního poškození ledvin a krátkodobé prognózy v souboru pacientů s akutním infarktem myokardu a pacientů v kardiogenním šoku.

### 3. Metodika

#### 3.1. Charakteristika pacientů v kardiogenním šoku z českého multicentrického registru akutního srdečního selhání AHEAD network

Registr akutního srdečního selhání AHEAD network (Acute Heart Failure Database) zahrnuje konsekutivní pacienty hospitalizované v 10 centrech s 24- hodinovým servisem katetizačních laboratoří a centralizovanou péčí o pacienty s akutním koronárním syndromem a v 5 regionálních nemocnicích bez katetizačních laboratoří [32]. Vstupní kritéria pro zařazení do registru byla diagnóza akutního srdečního selhání (ASS) podle Evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního srdečního selhání z roku 2005: symptomy a známky ASS; potvrzená systolická nebo diastolická dysfunkce levé komory; a/nebo pozitivní reakce na léčbu ASS [47]. Vylučovacími kritérii byly: známý nebo nově diagnostikovaný pokročilý stupeň malignity; nesouhlas s účastí v registru.

Registr AHEAD network zahrnuje celkem 6242 primohospitalizací pro ASS. Data byla sbírána prospektivně od září 2006 do října 2012 pomocí zabezpečené webové aplikace (<http://ahead/registry.cz>). Základní stratifikace byla provedena na základě ESC doporučení z roku 2005 [47]. Databáze obsahuje informace o konkomitantních onemocněních; medikaci při přijetí, v průběhu hospitalizace a při propuštění; hemodynamické parametry; echokardiografické parametry; biochemické parametry; invazivní procedury. Dlouhodobá mortalita byla získána z databáze ÚZIS Ministerstva zdravotnictví. Primárním cílem registru bylo sledování celkové mortality, u všech přežívajících pacientů bylo minimálně 2- leté sledování (medián sledování byl 32,2 měsíc (0 – 77,5 měsíce)).

### **3.2. Infekční komplikace u pacientů v kardiogenním šoku, možnosti využití krevních biomarkerů zánětu k časně detekci infekce a predikci prognózy**

Protokol studie odpovídá Helsinské deklaraci a byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice Brno. Pacienti podepsali informovaný souhlas před vstupem do studie nebo po nabytí vědomí. Anonymní data u pacientů, u kterých nedošlo k nabytí vědomí, byla vyhodnocena se souhlasem příbuzných.

Základní soubor tvořili konsektivní pacienti v kardiogenním šoku hospitalizovaní na Koronární jednotce Interní kardiologické kliniky FN Brno, kontrolní skupinu tvořili pacienti se STEMI bez kardiogenního šoku rovněž hospitalizovaní na koronární jednotce, a pacienti v septickém šoku hospitalizovaní na Klinice anesteziologie a resuscitační medicíny FN Brno. Zařazení nebyli pacienti se známou malignitou, chronickým zánětlivým onemocněním, po traumatech a popáleninách, s leukopenií ( $WBC < 2 \times 10^9/L$ ).

Diagnóza STEMI byla založena na klinických známkách ischemie, EKG známkách (elevace ST úseku nebo nový blok levého Tavarova raménka) a elevaci troponinu T. Kardiogenní šok byl definován jako hypotenze se systolickým tlakem  $\leq 90$  mmHg trvajícím  $\geq 30$  min navzdory adekvátnímu plnění levé komory (tlak v zaklínění - pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) nebo end-diastolický tlak v levé komoře (left ventricle end-diastolic pressure (LVEDP))  $> 15$  mmHg) nebo pacient vyžadoval k udržení tlaku léčbu vasopresory (dopamin  $\geq 7$   $\mu\text{g/kg/min}$  nebo noradrenalin  $\geq 0.15$   $\mu\text{g/kg/min}$ ) po dobu  $> 30$  min k udržení TKS  $\geq 90$  mmHg pro srdeční selhání s nízkým indexovaným srdečním výdejem (cardiac index)  $< 2$  L/min/m<sup>2</sup> nebo echokardiograficky potvrzenou dysfunkcí levé komory (EF  $< 40\%$ ), akutní mitrální regurgitací nebo akutním defektem mezikomorové přepážky; nebo měli pacienti známky tkáňové hypoperfuze (oligurie  $< 20$  ml/h; mramorovaná a studená kůže; známky encefalopatie; laktát  $> 2$  mmol/L) [4, 48]. Septický šok byl definován jako setrvalá hypotenze s STK  $\leq 90$  mmHg navzdory adekvátní objemové resuscitaci u pacienta s potvrzenou sepsí a po vyloučení jiných příčin hypotenze [49].

Ve skupině pacientů v kardiogenním šoku bylo aktivně pátráno po infekci, první den pacienta na umělé plicní ventilaci byla prováděna mikrobiologická kultivace tracheálního aspirátu, výtěr z nosu a krku, mikrobiologické vyšetření moči. Při podezření na infekci byla prováděna opakovaná kultivace tracheálního aspirátu, bronchoalveolární laváže, moči a hemokultur. Při podezření na sepsi byla odstraněna periferní nebo centrální kanylka a konec byl odeslán na kultivaci. Při podezření na infekt močového ústrojí byl vyměněn močový

katetr a konec odeslán ke kultivaci. Vzorky byly odebrány před zahájením antibiotické terapie.

Antibiotická terapie nebyla podávána preventivně, byla zahájena dle rozhodnutí ošetřujícího lékaře při vysokém podezření na infekci provázenou zánětlivou reakcí (teplota  $>38^{\circ}\text{C}$ ). Podezření na infekci dýchacího traktu (pneumonie nebo infekce dolního respiračního traktu) bylo při teplotách, expektoraci nebo aspiraci purulentního sputa, expiračních pískotech nebo přízvučných chrůpcích, novém radiologickém průkazu infiltrace plic. Febrilie s dysurií nebo bakteriurií a leukocyturií vedly k podezření na infekci močového traktu. Třesavky, febrilie, hemodynamická deteriorace a neočekávaná progresse hypotenze s oligourií vedly k podezření na sepsi [50]

U všech pacientů byla vyhodnocena systémová zánětlivá reakce (SIRS): teploty  $>38^{\circ}\text{C}$  a leukocytóza  $>12000/\mu\text{L}$ . Další kritéria SIRS (tepová frekvence  $>90/\text{min}$  a tachypnoe  $>20$  dechů/ $\text{min}$ ) nebyly u pacientů v kardiogenním šoku na mechanické ventilaci většinou hodnotitelné.

**Laboratorní metody** Vzorky žilní krve byly odebrány v 7 časových bodech: vzorek 1 (při přijetí), vzorek 2 (12 h po přijetí), vzorek 3 (24 h po přijetí), vzorek 4 (3. den ráno ( $\approx 48$  h po přijetí)), vzorek 5 (4. den ráno ( $\approx 72$  h od přijetí)), vzorek 6 (ráno 5. den hospitalizace ( $\approx 96$  h od přijetí)), vzorek 7 (7. den ráno).

Vzorky byly centrifugovány během  $<10$  min v chlazené centrifuze. Vzorky plazmy a séra byly skladovány při  $-80^{\circ}\text{C}$ . Standardní biochemická a hematologická vyšetření byla provedena při přijetí.

Troponin-T (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) byl stanoven 24 h od vzniku bolestí. CRP byl analyzován immunoturbidimetrickou metodou komerčním kitem CRPL3 (Roche, Basel, Switzerland) na přístroji Cobas 8000. Procalcitonin byl analyzován komerčním kitem Elecsys BRAHMS PCT (Roche) na přístroji Cobas 8000. Plasmatická koncentrace pentraxinu (PTX)3 byla stanovena ELISA kitem (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Presepsin byl stanoven kitem Pathfast (Mitsubishi Chemical Europe, Dusseldorf, Germany).

**Statistická analýza** Kategoriální data jsou popsána procentuálním zastoupením kategorií, spojitá data průměrem a směrodatnou odchylkou v případě normálně rozložených dat a mediánem doplněným o 5-95% kvantil u nenormálně rozložených dat. V případě použití parametrických testů byla nenormálně rozložená data před následnými analýzami logaritmičticky transformována.

Rozdíly mezi dvěma skupinami pacientů Mann Whitney U testem pro kontinuální proměnné chí-kvadrátovým testem pro kategoriální proměnné.

ROC analýza (Receiver operating characteristic) a její plocha pod křivkou (AUC) byly využity k posouzení, zda jsou dané biomarkery dobrými prediktory vybraných end-pointů.

Hodnota  $\alpha < 0.05$  byla využita jako hranice statistické významnosti ve všech testech. Statistická analýza byla provedena za použití softwaru SPSS v19 (IBM, Armonk, NY, USA).

### **3.3. Akutní poškození ledvin u pacientů se STEMI a kardiogenním šokem, využití biomarkerů k časné predikci akutního poškození ledvin**

Protokol studie odpovídá Helsinské deklaraci a byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice Brno. Pacienti podepsali informovaný souhlas před vstupem do studie nebo po nabytí vědomí. Anonymní data u pacientů, u kterých nedošlo k nabytí vědomí, byla vyhodnocena se souhlasem příbuzných.

**Studiová populace:** Základní soubor tvořil soubor 593 konsekutivních pacientů s akutním infarktem myokardu s elevacemi ST (STEMI) pacientů léčených primární PCI (pPCI) a 53 pacientů v kardiogenním šoku s akutním infarktem myokardu. První část souboru byla zařazena od listopadu 2005 do října 2008, druhá část pacientů v kardiogenním šoku byla zařazena od listopadu 2008 do července 2012. Vylučovacími kritérii k zařazení do sledování byl věk nad 80 let, známá nebo nově diagnostikovaná malignita, zánětlivé onemocnění nebo systémové onemocnění pojiva, předchozí známá dysfunkce levé komory, odhadovaná doba života pro jiné závažné onemocnění < 1 rok, odmítnutí podepsání informovaného souhlasu nebo předpokládaná nespolupráce, regionální příčiny (vzdálenost bydliště od Brna nad 100 km z důvodu dlouhodobého sledování pacientů).

Diagnóza STEMI byla založena na symptomech s odpovídajícími EKG známkami akutní ischémie (ST elevace nebo nový blok levého Tawarova raménka) a elevací markerů myokardiální nekrózy (troponin I). Pacienti byli léčeni standardní terapií včetně ACE inhibitorů, betablokátorů a statinů, které byly podány co nejdříve, většinou po primární PCI. Všichni pacienti byli hospitalizováni na Koronární jednotce Interní kardiologické kliniky. Kritéria k zařazení do skupiny pacientů v kardiogenním šoku jsou uvedena v metodice oddíl B.

**Laboratorní metody** Vzorky žilní krve k analýze nových biochemických biomarkerů byly odebrány při přijetí a poté přesně 24 hod od vzniku akutního infarktu myokardu. Vzorky byly centrifugovány během <10 min v chlazené centrifuze. Vzorky plazmy a séra byly skladovány při –80 °C. Standardní biochemická a hematologická vyšetření byla provedena při přijetí. Troponin I byl stanoven 24 h od vzniku bolestí.

**End-pointy** Jako primární end-point bylo stanovení akutního poškození ledvin, které bylo hodnoceno podle KDIGO kritérií. Jako sekundární end-point byla 3-měsíční celková mortalita nebo nutnost použití podpory ledvin (RRT).

**Statistická analýza**

Kategoriální data jsou popsána procentuálním zastoupením kategorií, spojitá data průměrem a směrodatnou odchylkou v případě normálně rozložených dat a mediánem doplněným o 5-95% kvantil u nenormálně rozložených dat. V případě použití parametrických testů byla nenormálně rozložená data před následnými analýzami logaritmičsky transformována.

Rozdíly mezi dvěma skupinami pacientů Mann Whitney U testem pro kontinuální proměnné chí-kvadrátovým testem pro kategoriální proměnné.

ROC analýza (Receiver operating characteristic) a její plocha pod křivkou (AUC) byly využity k posouzení, zda jsou dané biomarkery dobrými prediktory vybraných end-pointů. Jako klinický model k predikci akutního poškození ledvin, nutnosti použití RRT nebo úmrtí byl použit Mehranův model, který zahrnuje následující parametry: (hypotenze, použití IABK, srdeční selhání, věk > 75 let, anémie, diabetes mellitus, zvýšená vstupní hladina kreatininu a spotřeba kontrastní látky [51]). Přínos jednotlivých biomarkerů ke klinickému modelu navíc byl vyhodnocen srovnáním hodnot AUC získaných z ROC analýzy pomocí testu DeLonge. Reklasifikační analýza – net reclassification improvement (NRI) a integrated discrimination improvement (IDI) byla využita k posouzení přínosu informace nových biomarkerů navíc ke klinickému modelu.

Hodnota  $\alpha < 0.05$  byla využita jako hranice statistické významnosti ve všech testech. Statistická analýza byla provedena za použití softwaru SPSS v19 (IBM, Armonk, NY, USA).



## 4. Výsledky

### 4.1. Charakteristika a dlouhodobá mortalita pacientů v kardiogenním šoku z českého multicentrického registru AHEAD network

Základní charakteristika pacientů registru AHEAD network podle tíže srdečního selhání je uvedena v tabulce 6. Celkem bylo vyhodnoceno 6242 pacientů, z toho bylo 783 pacientů v kardiogenním šoku, 1181 mělo plicní edém a 4278 mělo srdeční selhání nesplňující kritéria plicního edému nebo kardiogenního šoku. Pacienti v kardiogenním šoku tvořili 12,54% všech hospitalizovaných pacientů s ASS, ve srovnání s ostatními pacienty to byli častěji muži, mírně nižšího věku, v předchorobí měli méně často chronickou námahovou dušnost. Významná část pacientů hodnocených jako kardiogenní šok byla před přijetím do nemocnice resuscitována (18,42%). V předchorobí měli méně často diabetes mellitus, hypertenzi nebo dyslipoproteinémii, častěji však anamnézu ischemické choroby srdeční (revaskularizaci podstoupilo 14,75% pacientů, IM mělo 32,96% pacientů), celkem 16,24% pacientů mělo v anamnéze cévní mozkovou příhodu, 15,25% ischemickou chorobu dolních končetin a chronickou obstrukční plicní nemoc mělo 15,58% pacientů.

**Tabulka 6** Základní charakteristika pacientů v kardiogenním šoku ve srovnání s pacienty v plicním edému a s mírným akutním srdečním selháním nesplňujícím kritéria plicního edému a kardiogenního šoku z registru AHEAD network.

	<b>Mírné srdeční selhání (N = 4278) (%)</b>	<b>Plicní edém (N = 1181) (%)</b>	<b>Kardiogenní šok (n = 738) (%)</b>	<b>P</b>
Ženy	44,13%	44,79%	37,42%	<b>0,001</b>
<b>Věk (roky)</b>	74,4 (49,7; 88,1)	74,6 (54,4; 88,8)	73,3 (49,5; 87,7)	<b>0,002</b>
<i>Věkové kategorie</i>				<b>0,001</b>
Věk ≤ 60	15,50%	12,28%	18,90%	
Věk 60 - 70,0	22,59%	24,05%	25,42%	
Věk 70,1 - 80,0	32,55%	33,28%	29,25%	
Věk > 80	29,37%	30,40%	26,44%	
Chronická NYHA 1	21,84%	22,70%	40,20%	
- NYHA 2	49,40%	51,97%	39,63%	
- NYHA 3	24,12%	17,88%	13,54%	<b>&lt;0,001</b>
- NYHA 4	4,65%	7,45%	6,63%	
KPR před přijetím	3,08%	3,53%	18,42%	<b>&lt;0,001</b>
Předchozí ICHS	49,70%	64,78%	75,73%	<b>&lt;0,001</b>
ASS de-novo	51,73%	55,72%	69,86%	<b>&lt;0,001</b>
Hypertenze	74,56%	81,40%	69,63%	<b>&lt;0,001</b>
Dyslipoproteinémie	50,10%	51,88%	46,51%	0,281
Diabetes mellitus	42,04%	53,73%	45,31%	<b>&lt;0,001</b>
Předchozí IM	29,59%	36,56%	32,96%	<b>&lt;0,001</b>
Předchozí PCI a/nebo CABG	18,74%	19,02%	14,57%	<b>0,023</b>
Implantovaný PM/ICD/CRT	14,44%	11,90%	8,23%	<b>&lt;0,001</b>
CMP	18,01%	21,36%	16,24%	<b>0,01</b>
ICHDKK	13,72%	19,11%	15,25%	<b>&lt;0,001</b>
CHOPN	22,57%	19,20%	15,58%	<b>&lt;0,001</b>

*Hodnoty jsou uvedeny v % nebo medián (5, 95 percentil)*

*ICHS – ischemická choroba srdeční; ASS – akutní srdeční selhání; IM – infarkt myokardu; PCI – perkutánní koronární intervence; CABG – aorto-koronární bypass; PM – kardiostimulátor; ICD – implantabilní defibrilátor; CRT – resynchronizační terapie; CMP – cévní mozková příhoda; ICHDKK – ischemická choroba srdce; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc.*

Chronická medikace pacientů při přijetí je uvedena v tabulce 7. Polovina pacientů v kardiogenním šoku před přijetím užívala ACE inhibitory a/nebo sartany, 42,59% pacientů beta blokátory a 45,43% pacientů diuretika. Verospiron užívalo 18,14% pacientů a digoxin 15,30% pacientů v kardiogenním šoku.

**Tabulka 7** Medikace při přijetí u pacientů z registru AHEAD network dle tíže srdečního selhání

	<b>Mírné srdeční selhání (N = 4278) (%)</b>	<b>Plicní edém (N = 1181) (%)</b>	<b>Kardiogenní šok (n = 738) (%)</b>	<b>P</b>
Antiagregace	43,18%	53,08%	43,06%	<b>&lt;0,001</b>
ACEI/AT2	59,61%	63,68%	49,68%	<b>&lt;0,001</b>
Beta blokátor	53,21%	55,34%	42,59%	<b>&lt;0,001</b>
Ca blokátory	21,17%	29,35%	21,45%	<b>&lt;0,001</b>
Diuretika	59,31%	55,62%	45,43%	<b>&lt;0,001</b>
Verospiron	24,46%	19,85%	18,14%	<b>&lt;0,001</b>
Statiny	31,24%	38,26%	28,71%	<b>&lt;0,001</b>
Digoxin	18,65%	14,05%	15,30%	<b>&lt;0,001</b>

*ACEI – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu; AT2 – blokátory AT1 receptoru pro angiotensin II.*

Pacienti v kardiogenním šoku měli trend k nižšímu body mass indexu, především bylo méně pacientů s BMI > 30 a více pacientů s tzv. optimální váhou s BMI < 25. Při přijetí měli pacienti v kardiogenním šoku nižší krevní tlak, dle echokardiografického vyšetření měli ve srovnání ostatními pacienty těžší systolickou dysfunkci levé komory (medián EF byl 30%), EF < 30% mělo 53,91% pacientů v kardiogenním šoku. Dle vstupních laboratorních hodnot je vidět, že pacienti v kardiogenním šoku měli vstupně horší funkci ledvin hodnocenou podle odhadované glomerulární filtrace (dle MDRD) a u 38,44% pacientů došlo k akutnímu poškození ledvin hodnocenému podle KDIGO klasifikace. Glykémie byla srovnatelná s pacienty v plicním edému a signifikantně vyšší než u zbývajících částí pacientů. Maximální hodnota C-reaktivního proteinu během hospitalizace byla významně vyšší ve srovnání s ostatními pacienty.

**Tabulka 8.** Vybrané parametry pacientů v kardiogenním šoku ve srovnání s pacienty v plicním edému a pacienty s mírným srdečním selháním z registru AHEAD network.

	Mírné srdeční selhání (N = 4278)	Plicní edém (N = 1181)	Kardiogenní šok (n = 738)	P
BMI	28.0 (21.2; 39.2)	27.7 (21.5; 38.1)	27.2 (21.6; 36.7)	<0.001
- BMI ≤ 25	25.31%	27.44%	32.50%	
- BMI 25,01 - 30,00	39.31%	40.30%	42.29%	<0.001
BMI >30	35.38%	32.26%	25.21%	
Systolický TK	140 (95; 200)	145 (100; 218)	109 (60; 165)	<0.001
Diastolický TK	80 (60; 110)	80 (60; 120)	60 (35; 95)	<0.001
Tepová frekvence	88 (55; 144)	98 (63; 142)	90 (45; 140)	<0.001
EF LK (%)	40 (18; 65)	35 (20; 60)	30 (12; 60)	<0.001
- EF ≤ 30%	33.48%	40.73%	53.91%	
- EF 31 - 50%	41.68%	44.29%	34.92%	<0.001
- EF ≥ 51%	24.84%	14.98%	11.18%	
AKI	20.31%	28.62%	38.44%	
<b>Laboratorní parametry při přijetí</b>				
Kreatinin (umol/l)	104 (65; 227)	110 (68; 273)	130 (70; 288)	<0.001
eGFR (MDRD) (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	54 (21; 93)	50 (19; 89)	44 (16; 87)	<0.001
Kreatinin max (umol/l)	116 (71; 278)	126 (74; 366)	165 (82; 478)	<0.001
Kreatinin >110 umol/l	43.30%	48.93%	64.52%	
Bilirubin	15.1 (6.0;44.3)	13.0 (4.9;31.3)	16.2 (6.0;53.8)	<0.001
Kyselina močová	411 (226; 673)	421 (218; 694)	441 (235; 750)	<0.001
Sodík (mmol/l)	139 (131; 144)	138 (130; 144)	137 (128; 145)	<0.001
Draslík (mmol/l)	4.2 (3.3; 5.3)	4.2 (3.2; 5.4)	4.2 (3.2; 5.8)	0.109
Glykémie (mmol/l)	7.2 (4.7; 16.4)	10.0 (5.3; 0.5)	10.3 (5.0;25.1)	<0.001
CRP max	18 (1; 185)	41 (2; 236)	106 (3; 340)	<0.001
Hemoglobin (g/l)	132 (96; 161)	131 (94; 161)	130 (90 160)	<b>0.003</b>
Anémie	36.3%	41.45%	42.84%	

*BMI – body mass index; EFLK – Ejekční frakce levé komory; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace podle Modification of Diet in Renal Disease výpočtu; CRP – C-reaktivní protein; Anémie = hemoglobin <130 g/l u mužů a < 120 g/l u žen.*

Umělou plicní ventilaci za hospitalizace vyžadovalo 74% pacientů v kardiogenním šoku, koronarografie byla provedena u 58,11% pacientů, přičemž u dalších 14,71% pacientů byl výsledek znám a vyšetření nebylo indikováno. Intervenční revaskularizaci pomocí PCI podstoupilo 44,37% pacientů a dalších 4,16% pacientů podstoupilo operační revaskularizaci.

Intra-aortální balónková kontrapulzace byla použita u 23,47% pacientů v kardiogenním šoku. Jakoukoliv podporu funkce ledvin mělo 4,53% pacientů a resuscitace za hospitalizace byla prováděna u 55,20% pacientů v kardiogenním šoku (Tabulka 9).

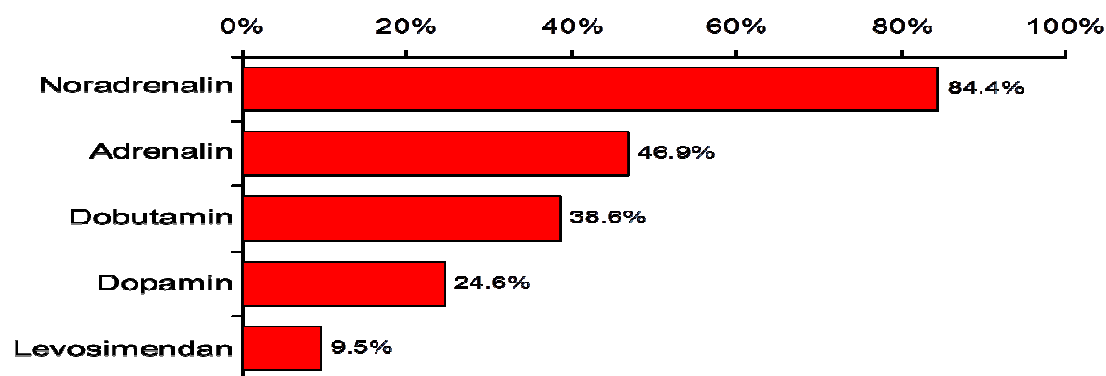
**Tabulka 9** Vybraná léčba pacientů se srdečním selháním za hospitalizace z registru AHEAD network.

	Mírné srdeční selhání (N = 4278)	Plicní edém (N = 1181)	Kardiogenní šok (n = 738)	P
Umělá plicní ventilace	12.70%	35.14%	74.00%	<0.001
SKG známá - není indikována	21.84%	19.92%	14.71%	<0.001
SKG za hospitalizace	34.66%	44.58%	58.11%	<0.001
SKG známá nebo za hospitalizace	55.81%	62.37%	70.88%	<0.001
IABK	0.45%	1.34%	23.47%	<0.001
PCI za hospitalizace	21.54%	24.13%	44.37%	<0.001
CABG za hospitalizace	2.84%	6.37%	4.16%	<0.001
RRT	1.23%	2.94%	4.53%	<0.001
Resuscitace za hospitalizace	2.78%	5.25%	55.20%	<0.001

*SKG – selektivní koronarografie; IABC – intra-aortální balónková kontrapulzace; PCI – perkutánní koronární intervence; CABG – aorto koronární by-pass; RRT – kontinuální nebo intermitentní podpora funkce ledvin hemodialýzou/hemofiltrací.*

Farmakologická léčba pacientů v kardiogenním šoku je prezentována na obrázku 5. Nejčastěji používaným lékem je noradrenalin (84,4%) a dobutamin (38,6%). Počet pacientů léčených adrenalinem je částečně zkrácen jeho použitím během K

**Obrázek 5** Použití inotropních látek a vasopresorů u pacientů v kardiogenním šoku z registru AHEAD network.



Tabulka 10 ukazuje závislost použité léčby na věku pacientů. Z tabulky je vidět, že řada léčebných postupů je používána méně často ve skupině pacientů nad 80 let. Méně často byl u těchto pacientů použit noradrenalin, dobutamin a levosimendan, méně často pacienti podstupují invazivní vyšetření či PCI. Antibiotická léčba je indikována asi u třetiny pacientů bez závislosti na věku pacientů. Intra-aortální balónková kontrapulzace byla využita spíše u mladších pacientů, naopak neinvazivní plicní ventilace se používala spíše u pacientů starších.

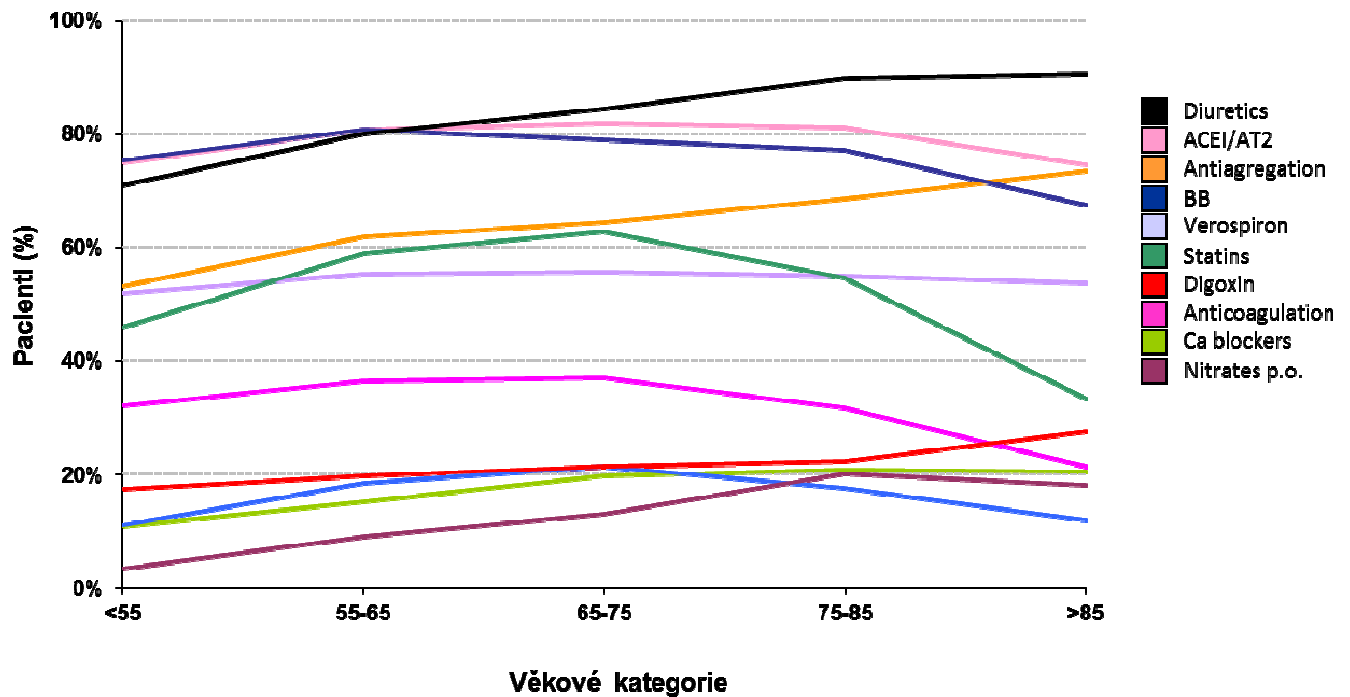
**Tabulka 10.** Závislost použité terapie na věku u pacientů se srdečním selháním v registru AHEAD network.

y/n	<55 N = 515	55-59 N = 431	60-64 N = 664	65-69 N = 783	70-74 N = 847	75-79 N = 1 156	80-84 N = 1 063	85+ N = 782
Noradrenalin	106(20.7%)	91 (21.1%)	124(18.8%)	140(17.9%)	119(14.1%)	200(17.3%)	170(16.0%)	98 (12.5%)
Adrenalin	43 (8.4%)	28 (6.5%)	51 (7.7%)	67 (8.6%)	50 (5.9%)	96 (8.3%)	73 (6.9%)	60 (7.7%)
Dobutamin	78 (15.3%)	65 (15.1%)	63 (9.5%)	97 (12.4%)	74 (8.7%)	126(10.9%)	81 (7.6%)	47 (6.0%)
Dopamin	40 (7.9%)	30 (7.0%)	54 (8.2%)	56 (7.2%)	43 (5.1%)	66 (5.7%)	58 (5.5%)	49 (6.3%)
Levosimendan	31 (6.1%)	23 (5.3%)	25 (3.8%)	32 (4.1%)	26 (3.1%)	36 (3.1%)	21 (2.0%)	1 (0.1%)
Nitráty i.v.	91 (17.9%)	81 (18.8%)	175(26.5%)	183(23.4%)	250(29.6%)	296(25.6%)	294(27.7%)	214(27.4%)
Diuretika i.v.	391(76.8%)	362(84.0%)	580(87.9%)	652(83.4%)	730(86.4%)	977(84.6%)	922(86.8%)	685(87.6%)
Antibiotika	71 (27.2%)	62 (32.0%)	79 (27.2%)	119(31.6%)	116(30.2%)	171(33.6%)	159(36.0%)	111(30.6%)
PCI	138(28.0%)	116(29.2%)	154(25.7%)	206(29.9%)	183(25.0%)	273(27.6%)	195(22.1%)	99 (15.7%)
CABG	13 (2.6%)	20 (5.0%)	29 (4.8%)	35 (5.1%)	41 (5.6%)	42 (4.3%)	16 (1.8%)	4 (0.6%)
IABC	29 (5.8%)	24 (5.8%)	29 (4.6%)	40 (5.4%)	30 (3.7%)	33 (3.0%)	19 (2.0%)	5 (0.7%)
SKG	348(67.6%)	325(75.4%)	453(68.2%)	547(69.9%)	559(66.0%)	707(61.2%)	489(46.1%)	250(32.0%)
NIV	50 (9.9%)	48 (11.7%)	87 (13.7%)	107(14.5%)	115(14.3%)	136(12.5%)	126(13.0%)	107(14.9%)
UPV	74 (14.7%)	65 (15.7%)	110(17.4%)	117(15.8%)	96 (12.0%)	136(12.5%)	128(13.3%)	76 (10.6%)

*PCI – perkutánní koronární intervence za hospitalizace; CABG – aorto-koronární by-pass za hospitalizace; IABC – intra-aortální balónková kontrapulzace; SKG – selektivní koronarografie za hospitalizace nebo známá; NIV – neinvazivní plicní ventilace; UPV – invazivní umělá plicní ventilace.*

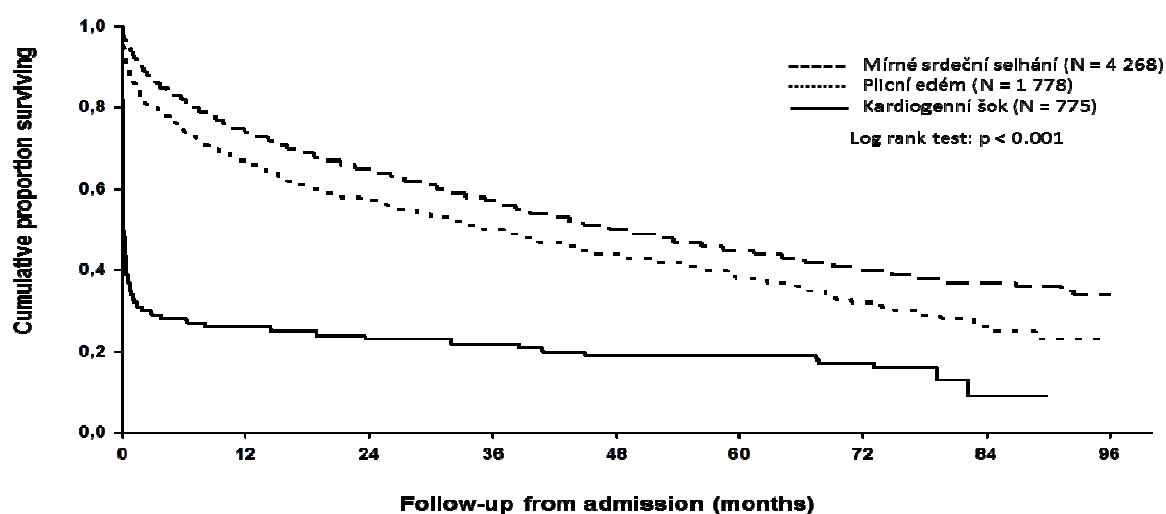
Obrázek 6 názorně demonstruje závislost medikace při propuštění na věku pacientů. S věkem postupně narůstá podávání diuretik, digoxinu, anti agregační terapie, perorálních nitrátů a kalciových blokátorů. Naopak je patrný trend, že ACEI a/nebo sartany, beta-blokátory, Statiny a antikoagulační léčba je podávána s maximem ve věku od 55 do 85 let. Léčba Verospiron nevykazuje rozdílly vzhledem k věku.

**Obrázek 6** Závislost medikace při propuštění v na věkové kategorii pacientů se srdečním selháním.

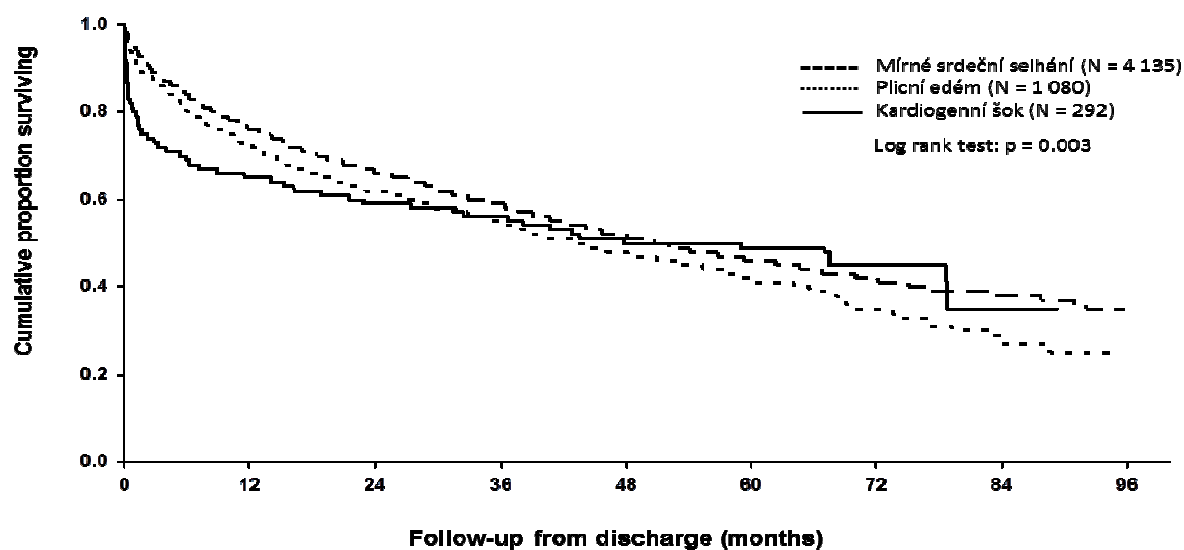


Obrázek 7 prezentuje dlouhodobou mortalitu v závislosti na tíži selhání. Je vidět vysoká 30 denní mortalita pacientů v kardiogenním šoku (66%) a vyšší mortalita pacientů v plicním edému (13%) ve srovnání s pacienty s mírným srdečním selháním (6%). Následující obrázek 8. pak dokumentuje relativně příznivou prognózu přežívajících pacientů iniciálně hospitalizovaných pro kardiogenní šok od 30. dne od přijetí. Prvních 12 měsíců je přežívání těchto pacientů mírně nižší, ale posléze se srovnává a dlouhodobá prognóza je pak srovnatelná s pacienty s plicním edémem nebo mírným srdečním selháním.

**Obrázek 7** Dlouhodobá mortalita pacientů dle tíže srdečního selhání v registru AHEAD network.



**Obrázek 8** Dlouhodobé přežívání pacientů dle tíže srdečního selhání po propuštění. Data z registru AHEAD network.





Tabulka 11 prezentuje parametry, které v univariantsní analýze demonstrovaly vliv na dlouhodobou mortalitu. Mezi prognosticky nepříznivé parametry patří vysoký věk, nízká ejekční frakce, resuscitace před přijetím a zejména resuscitace za hospitalizace, implantovaný kardiostimulátor, anamnéza cévní mozkové příhody, ischemická choroba dolních končetin, chronická obstrukční plicní nemoc, vstupní zhoršená funkce ledvin (kreatinin > 150 µmol/l), akutní poškození ledvin 2.stupně dle KDIGO během hospitalizace, hyperurikémií a nutnost umělé plicní ventilace. Naopak jako prognosticky příznivé se jeví ASS de-novo, pokud byl pacient indikován k invazivnímu koronarografickému vyšetření, revaskularizace za hospitalizace (PCI nebo CABG) a užití IABK. Z dalších analyzovaných parametrů neměli jednoznačný signifikantní vliv BMI, hypertenze, diabetes mellitus, anamnéza PCI a CABG, otoky dolních končetin při přijetí, anémie, fibrilace síní nebo akutní poškození ledvin pouze 1. stupně dle KDIGO.

**Tabulka 11** Univariantsní analýza prediktorů dlouhodobé mortality pacientů v kardiogenním šoku registru AHEAD network.

	OR (95% CI)	p
Věk ≤ 60 roků	reference	
60,1 - 70 roků	1,642 (1,057; 2,551)	0,027
70,1 - 80 roků	3,487 (2,191; 5,549)	<0,001
> 80 roků	5,547 (3,283; 9,372)	<0,001
Ejekční frakce	0,987 (0,975; 0,999)	0,029
KPR před přijetím	1,332 (1,006; 1,551)	0,046
ASS de-novo	0,481 (0,325; 0,710)	<0,001
Diabetes mellitus	1,347 (0,956; 1,897)	0,089
Kardiostimulátor	2,840 (1,103; 7,311)	0,030
CMP	2,524 (1,423; 4,474)	0,002
ICHDKK	2,452 (1,358; 4,428)	0,003
CHOPN	1,878 (1,097; 3,214)	0,022
Kreatinin > 150 umol/l	2,054 (1,420; 2,971)	<0,001
AKIN 2 (ref. AKIN 0)	2,383 (1,397; 4,066)	0,001
Hyperurikémie	4,196 (2,548; 6,908)	<0,001
Anémie	1,397 (0,997; 1,958)	0,052
UPV	2,477 (1,742; 3,524)	<0,001
SKG	0,283 (0,181; 0,442)	<0,001
IABK	0,357 (0,249; 0,513)	<0,001
PCI	0,462 (0,332; 0,645)	<0,001
CABG	0,529 (0,250; 1,119)	0,096
KPR za hospitalizace	9,110 (6,105; 13,596)	<0,001

*UPV – umělá plicní ventilace; CMP – cévní mozková příhoda; ICHDKK – ischemická choroba dolních končetin; SKG – selektivní koronarografie; PCI – perkutánní koronární angioplastika; CABG – aorto-koronární bypass; KPR – kardiopulmonální resuscitace.*

#### **4.2. Infekční komplikace u pacientů v kardiogenním šoku, možnosti využití krevních biomarkerů zánětu k časně detekci infekce a predikci prognózy**

##### ***Infekční komplikace u pacientů v kardiogenním šoku***

Infekční komplikace byla diagnostikována celkem u 37 z 80 pacientů v kardiogenním šoku (46.3%). Pacienti v kardiogenním šoku bez infekce měli ve srovnání s pacienty s infekcí při přijetí nižší tlak, jinak ostatní klinické a biochemické parametry byly srovnatelné: ejekční frakce levé komory (EFLK) byla 35% vs. 34%; kardiopulmonální resuscitace před přijetím byla u 51.2% vs. 35.1% (pouze statisticky nevýznamný trend); 86% vs. 91.9% pacientů bylo léčeno mechanickou ventilací; 48.8% vs. 48.6% bylo léčeno IABK; 7.0% vs. 10.8% vyžadovalo podporu ledvin (hemofiltrace/hemodialýza). Celkem 87.5% pacientů v kardiogenním šoku mělo akutním infarkt s elevacemi ST (STEMI) a 12.5% mělo akutní infarkt bez elevací ST úseku (NSTEMI). Medián doby od přijetí do nemocnice ke vzniku infekce byl 48 hod. (Tabulka 12).

**Tabulka 12** Základní charakteristika, laboratorní parametry a vybraná léčba u pacientů v kardiogenním šoku dle vzniku infekční komplikace.

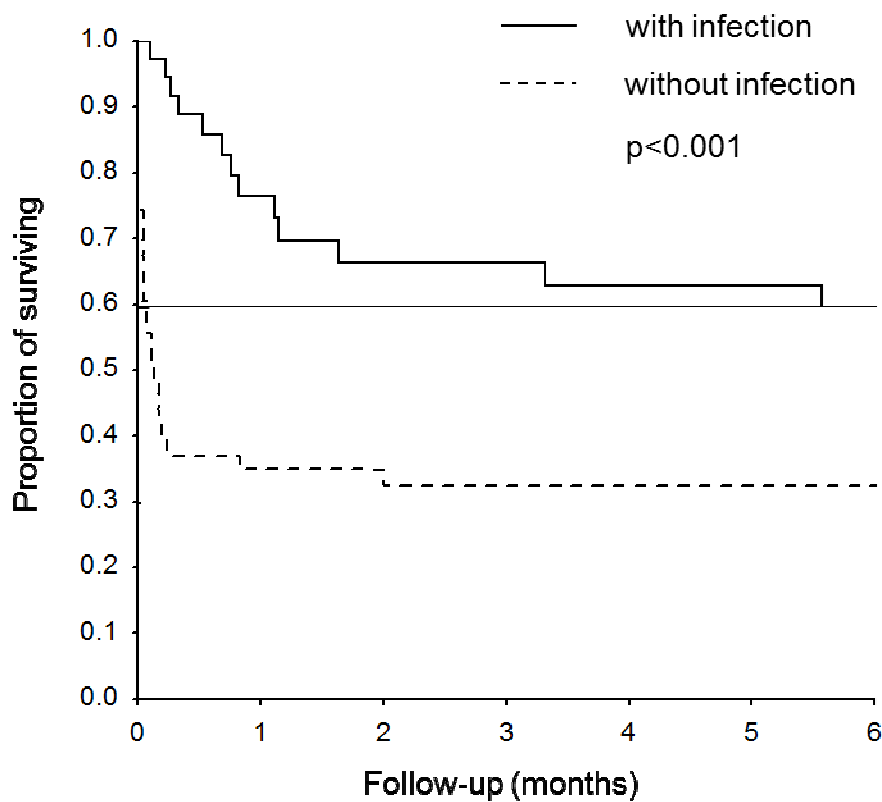
Parametry	KŠ bez infekce (N=43)	KŠ s infekcí (N=37)	P
Věk	64 (47; 81)	66 (42; 83)	0.839
Pohlaví – ženy	19 (44.2%)	10 (27.0%)	0.162
BMI	27.5 (22.0; 32.9)	27.3 (21.7; 37.3)	0.802
Systolický TK při přijetí (mmHg)	90 (50; 160)	110 (80; 175)	<b>0.003</b>
Diastolický TK při přijetí (mmHg)	60 (30; 85)	70 (50; 100)	<b>0.001</b>
Tepová frekvence (/min)	87 (40; 113)	98 (44; 142)	0.107
Systolický TK, minimální (mmHg)	65 (40; 90)	75 (50; 85)	0.061
Diastolický TK, minimální (mmHg)	40 (20; 60)	40 (30; 55)	0.053
Hypertenze	25 (58.1%)	19 (51.4%)	0.653
Diabetes mellitus	21 (48.8%)	14 (37.8%)	0.371
Anamnéza IM/PCI/CABG	12 (27.9%)	10 (27.0%)	1.000
CHOPN	4 (9.3%)	2 (5.4%)	0.681
Chronická dušnost NYHA II/III	2 (7.1%)	2 (7.7%)	0.272
ACEI/ARBs při přijetí	19 (44.2%)	14 (38.9%)	0.655
Beta blokátory při přijetí	15 (36.6%)	12 (34.3%)	1.000
KPR před přijetím	22 (51.2%)	13 (35.1%)	0.179
Čas od vzniku IM do přijetí (h)	3 (1; 25)	5 (1; 85)	0.148
Čas od vzniku IM ke vzniku infekce (h)	0	48 (10; 247)	<b>0.001</b>
LVEDP (mmHg)	27 (13; 40)	25 (10; 40)	0.394
EF LK (radiologicky)	35 (16; 66)	34 (15; 61)	0.362
Kreatinin při přijetí (μmol/l)	116 (66; 239)	109 (65; 204)	0.172
Sodík při přijetí (mmol/l)	139 (133; 145)	138 (128; 143)	0.246
Draslík při přijetí (mmol/l)	4.1 (2.5; 6.0)	4.0 (2.8; 6.9)	0.949
Troponin T/I peak (relativní hodnota)	220. (0; 1142.9)	327.4 (3.0; 2482)	0.067
Glykémie při přijetí (mmol/l)	13.0 (5.5; 34.3)	12.4 (5.3; 25.4)	0.189
Hemoglobin při přijetí (g/l)	137 (111; 157)	144 (102; 166)	0.110
Hemoglobin, minimální (g/l)	110 (63; 157)	104 (65; 141)	0.256
Leukocyty při přijetí	16.1 (8.7; 30.3)	15.3 (7.6; 27.9)	0.327
Leukocyty, maximum	20.2 (7.8; 33.8)	18.9 (10.1; 34.7)	0.923
Antibiotika	15 (34.9%)	36 (97.3%)	<b>0.001</b>
Suplementace kortikosteroidů	5 (11.6%)	10 (27.0%)	0.092
Mechanická ventilace	37 (86.0%)	34 (91.9%)	0.494
Intra-aortální balónková kontrapulzace	21 (48.8%)	18 (48.6%)	1.000
Podpora ledvin (RRT)	3 (7.0%)	4 (10.8%)	0.698
Doba hospitalizace (dny)	2 (0; 19)	13 (3; 27)	<b>0.001</b>

Kategoriální data jsou vyjádřena v počtech (%), kontinuální data jsou vyjádřena jako medián (5<sup>th</sup>; 95<sup>th</sup>

percentil). \*P hodnoty testu Kruskal–Wallis nebo  $\chi^2$  testu pro kategoriální proměnné; BMI, body mass index; TK krevní tlak; IM, infarkt myokardu; PCI, perkutánní koronární intervence; CABG, coronary artery bypass grafting; CHOPN, chronická obstrukční plicní nemoc; ACE, angiotensin-konvertující enzym; ARBs, antagonisty pro typ 2 receptoru pro angiotensin II; KPR, kardiopulmonální resuscitace; LVEDP, end-diastolický tlak v levé komoře; EF LK, ejekční frakce levé komory.

Celková tři měsíční mortalita byla 51.3% (41/80 pacientů). Kaplan–Meierovy křivky přežití (Obrázek 8) ukazují, že signifikantní počet pacientů bez infekce zemřel ještě dříve, než mohlo k infekci dojít. Celkem zemřelo dvacet devět pacientů ze skupiny 43 pacientů bez infekce, přičemž 15 z nich zemřelo v průběhu prvních 24 h od přijetí.

**Obrázek 8** Kaplan-Meierovy křivky přežití pacientů v kardiogenním šoku s infekcí a bez infekce.



Medián doby trvání hospitalizace pacientů bez infekce byl kratší (2 (v rozmezí 0–19) dny) ve srovnání s pacienty s infekcí (13 (3–27) dní). Tento rozdíl byl způsoben (alespoň z části) vysokou mortalitou během prvních 24 hodin ve skupině pacientů bez infekce. Pokud bychom srovnali pouze pacienty přežívající 3 měsíce, tak pacienti s infekcí měli tendenci být delší dobu na umělé plicní ventilaci - 76 (rozmezí 10-245) h ve srovnání s pacienty bez infekce - 48 (5-192) h.

Z 37 pacientů s infekcí mělo 16 z nich diagnostikovanou infekci během 48 h od přijetí do nemocnice (12 případů infekce respiračního traktu; 2 případy infekce močového traktu; 2 pacienti současná infekce respiračního a močového traktu), 21 pacientů mělo diagnostikovanou infekci po 48 h (infekce respiračního traktu ve 13 případech; infekce močového traktu ve 2 případech; současná infekce respiračního a močového traktu ve 4 případech; sepse a zároveň infekce respiračního traktu ve 2 případech). Přehled zachycených mikroorganismů u pacientů v kardiogenním šoku je uveden v tabulce 13. Infekce byla pravděpodobnou hlavní příčinou nebo se významně podílela na úmrtí u 3 pacientů (3.8% ze všech pacientů v kardiogenním šoku).

**Tabulka 13** Mikroorganismy spojené s infekcí u pacientů v kardiogenním šoku s ohledem na primární zdroj infekce.

<b>Respirační trakt</b>	<b>N</b>	<b>Močový trakt</b>	<b>N</b>	<b>Sepse</b>	<b>N</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	<i>Escherichia coli</i>	6	<i>Staphylococcus coagulase-negativní</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	<i>Candida albicans</i>	1		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	<i>Proteus mirabilis</i>	1		
<i>Candida albicans</i>	3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1		
<i>Streptococcus alfa haemolyticus</i>	2				
<i>Staphylococcus coagulase-negativní</i>	2				
<i>Escherichia coli</i>	1				
<i>Haemophilus influenzae</i>	1				
<i>Streptococcus beta hemolytic skupiny C</i>	1				
<i>Neidentifikováno</i>	8				

Osm pacientů mělo ventilátorovou pneumonii diagnostikovanou na základě plicních infiltrátů podle rentgenového snímku spojenou s masivním odsáváním hnisavého sekretu, febriliemi a leukocytózou  $>12 \times 10^9/L$ , ale neměli kultivačně zachycený infekční agens (kultivace nebyla provedena nebo byla negativní v důsledku dříve zahájené antibiotické léčby).

Třicet sedm pacientů v kardiogenním šoku mělo diagnostikovanou infekci: 25 pacientů mělo infekci respiračního traktu, 6 pacientů infekci močového traktu zároveň s infekcí respiračního traktu, 4 pacienti měli samotnou uroinfekci, a 2 pacienti měli sepsi společně s infekcí respiračního traktu. Šest pacientů mělo zachyceny  $\geq 2$  mikroorganismy.

Klinické známky **systemové zánětlivé reakce (SIRS - systemic inflammatory response syndrome)** byly zjištěny u 53.8% všech pacientů, ve skupině pacientů bez prokázané infekce to bylo u 50% pacientů. Pokud bychom hodnotili pouze pacienty přežívající minimálně 24 h, SIRS byl zjištěn u 68.8% z nich. Mortalita ve skupině pacientů se SIRS byla 56.8%.

Pacienti v kontrolní skupině v septickém šoku ve srovnání s pacienty v kardiogenním šoku měli při přijetí na anesteziologicko-resuscitační oddělení vyšší hodnotu kreatininu, během hospitalizace došlo častěji k rozvoji anémie, trombocytopenie a zhoršení renálních funkcí vyžadující podporu ledvin hemodialýzou. Doba od vzniku onemocnění do přijetí na koronární jednotku byla srovnatelná u pacientů v kardiogenním šoku a v kontrolní skupině pacientů se STEMI bez šoku, ale byla významně delší ve skupině pacientů v septickém šoku přijatých na anesteziologicko-resuscitační oddělení (Tabulka 14).

**Tabulka 14** Srovnání základní charakteristiky pacientů v kardiogenním šoku s kontrolní skupinou pacientů v septickém šoku a pacienty se STEMI bez šoku.

Parametr	Kardiogenní šok	Septický šok	STEMI	p
Věk	<b>60 (41; 83)</b>	<b>65 (26; 73)</b>	<b>61 (48; 72)</b>	<b>0.980</b>
Pohlaví (ženy)	(38.2%)	(39.5%)	(24.6%)	0.366
BMI	27.5 (21.7; 33.9)	26.9 (23.1; 36.7)	27.0 (23.4; 36.5)	0.550
Systolický TK (mmHg)	100 (50; 175)	100 (50; 150)	130 (100; 180)	<b>&lt;0.001</b>
Diastolický TK (mmHg)	60 (30; 97)	50 (20; 90)	75 (60; 100)	<b>&lt;0.001</b>
Tepová frekvence (/min)	91 (40; 140)	117.5 (75; 160)	72 (56; 110)	<b>&lt;0.001</b>
Systolický TK, min (mmHg)	70 (40; 90)	80 (50; 90)	100 (70; 140)	<b>&lt;0.001</b>
Diastolický TK, min (mmHg)	40 (20; 60)	42.5 (30; 60)	50 (40; 80)	<b>&lt;0.001</b>
Hypertenze	56.4%	57.9%	53.6%	
Diabetes mellitus	45.5%	13.2%	26.1%	
CHOPN	5.5%	15.8%	0.0%	<b>0.001</b>
Fibrilace síní	7.3%	21.1%	2.9%	<b>0.005</b>
Doba od vzniku onemocnění do přijetí (h)	3.2 (0.6; 49.8)	11.8 (1.3; 69.0)	3.3 (1.0; 13.5)	<b>&lt;0.001</b>
ACEI/ARBs	38.2%	31.6%	36.2%	
Beta-blokátory	30.9%	26.3%	17.4%	
Kreatinin (μmol/l)	119 (68; 239)	194 (61; 570)	89 (57; 123)	<b>&lt;0.001</b>
Glykémie (mmol/l)	12.0 (5.0; 34.0)	7.6 (3.0; 19.4)	9.0 (6.0; 18.0)	<b>&lt;0.001</b>
Hemoglobin (g/l)	142 (110; 160)	96 (70; 151)	144 (109; 164)	<b>&lt;0.001</b>
Leukocyty	16 (8; 28)	16 (1; 45)	13 (7; 29)	0.065
Leukocyty (max)	21 (9; 35)	26.0 (12; 67)	16.5 (10; 31)	<b>&lt;0.001</b>
Trombocyty (min)	135 (30; 286)	63 (10; 173)	220 (129; 331)	<b>&lt;0.001</b>
Podpora ledvin (RRT)	9.1%	57.9%	0.0%	<b>&lt;0.001</b>
EF LK (%)	36 (10; 60)	60 (35; 70)	53 (35; 70)	<b>&lt;0.001</b>

*p* (Kruskal–Wallis nebo chi-square); BMI, body mass index; TK – krevní tlak; CHOPN, chronická obstrukční plicní nemoc; ACEI, angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB, blokátor receptoru pro angiotensin II; EF LK – ejekční frakce levé komory dle echokardiografie.

### **Časový průběh biomarkerů pacientů v kardiogenním šoku vzhledem k infekci**

Časový průběh hodnocených biomarkerů byl proveden u padesáti pacientů. Křivky pro CRP, procalcitonin, presepsin a PTX3 v závislosti na infekci jsou na obrázku 9. Jako kontrolní skupina pacientů s extrémně vyjádřenou zánětlivou reakcí byla využita skupina 21 pacientů v septickém šoku a 11 pacientů se STEMI bez kardiogenního šoku bylo využito jako kontrolní skupina s “normální - průměrnou” zánětlivou odpovědí.

Vrchol hodnot **CRP** u pacientů v kardiogenním šoku byl dosažen mezi třetím a čtvrtým dnem ( $\approx 24$ –48 hod od vzniku infarktu). U pacientů s diagnostikovanou infekcí byl trend k rychlejšímu vzestupu CRP ve 3 vzorku (odběr za 24 hod od přijetí) (65 vs. 120 mg/l;  $P=0.074$ ) a setrvání vyšších hodnot v odběru 5. den (73 vs. 127;  $P=0.108$ ) a 7. den (12 vs. 48;  $P=0.088$ ). V závislosti na vzniku infekce bylo dosaženo pozdějšího peaku. Pacienti s infekcí neměli signifikantně vyšší hodnoty v době peaku, tedy mezi 3. a 4. dnem (166 vs. 182 mg/L;  $P$ =nesignifikantní), ale měli zachycenou vyšší maximální hodnotu v průběhu celé hospitalizace (68.3 (5–95% percentile, 1; 278) vs. 230 (120; 341) mg/l;  $P<0.001$ ). Hodnoty CRP  $>100$  mg/l byly u pacientů v kardiogenním šoku během prvních 48 hod běžné. Hodnotu CRP  $>100$  mg/l mělo celkem 44.6% pacientů v kardiogenním šoku, kteří přežili  $\geq 24$  hod, hodnotu CRP  $>200$  mg/l mělo celkem 23.1% pacientů.

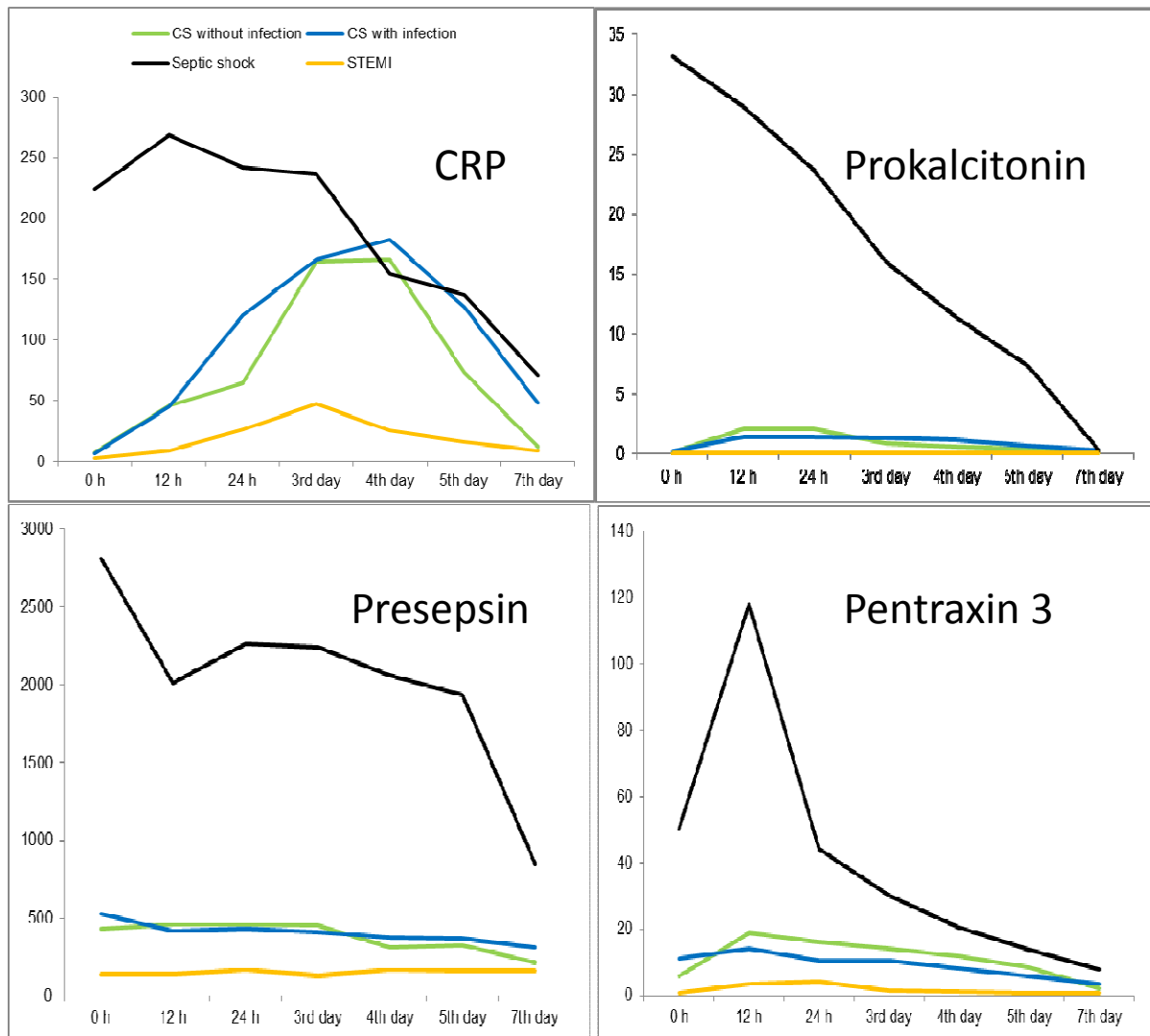
Vrcholové hodnoty **procalcitoninu** u pacientů v kardiogenním šoku byly detekovány mezi 12 hod a 24 hod od přijetí do nemocnice a nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi pacienty v kardiogenním šoku s infekcí a bez infekce (2.1 vs. 1.4 ng/ml;  $P$  = nesignifikantní), rovněž nebyl zjištěn rozdíl v maximálních hodnotách v průběhu celé hospitalizace.

**Presepsin** dosáhl vrcholových hodnot v obou skupinách pacientů v kardiogenním šoku bez ohledu na infekci 12 hod od přijetí (429 vs. 527 pg/ml;  $P$ =nesignifikantní) a k poklesu došlo od třetího dne. Nebyl zjištěn ani signifikantní rozdíl v maximálních hodnotách v průběhu celé hospitalizace.

Vrcholové hodnoty **PTX3** byly u pacientů v kardiogenním šoku detekovány v době 12–48 hod od přijetí do nemocnice bez ohledu na vznik infekce (18.9 vs. 14.1 ng/ml;  $P$  = nesignifikantní). Nebyl zjištěn ani signifikantní rozdíl mezi maximálními hodnotami v průběhu celé hospitalizace.



**Obrázek 9** Průběh hodnot CRP, prokalcitoninu, presepsinu a pentraxinu 3 u pacientů v kardiogenním šoku bez infekce, v kardiogenním šoku s infekcí, v kontrolní skupině pacientů v septickém šoku a se STEMI bez šoku.



**Tabulka 14** Srovnání průběhu hodnota C-reaktivního proteinu, prokalcitoninu, pentraxinu 3 a presepsinu u pacientů v kardiogenním šoku v závislosti na vzniku infekce.

	N	KŠ bez infekce medián (5–95 percentile)	N	KŠ bez infekce medián (5–95 percentile)	p
CRP/1	30	7.2 (1.0; 118.0)	20	7.0 (1.0; 168.5)	0.235
CRP/2	21	46.0 (10.9; 120.4)	21	45.2 (11.6; 202.1)	0.489
CRP/3	19	64.8 (13.1; 285.0)	20	120.4 (32.3; 259.0)	0.074
CRP/4	16	164.8 (19.3; 275.9)	20	165.9 (70.8; 319.0)	0.324
CRP/5	15	166.6 (11.0; 281.9)	20	182.6 (56.2; 302.5)	0.142
CRP/6	12	73.0 (5.9; 256.1)	18	127.2 (55.5; 341.6)	0.108
CRP/7	8	12.1 (1.5; 192.5)	14	48.2 (6.2; 312.8)	0.088
Proc./1	30	0.1 (0.0; 10.7)	20	0.2 (0.0; 2.8)	0.506
Proc./2	21	2.1 (0.2; 39.1)	21	1.4 (0.6; 7.2)	0.489
Proc./3	19	2.1 (0.0; 52.2)	21	1.4 (0.4; 10.1)	0.490
Proc./4	15	0.9 (0.0; 100.0)	20	1.3 (0.0; 19.3)	0.701
Proc./5	15	0.5 (0.0; 89.6)	19	1.1 (0.2; 25.0)	0.260
Proc./6	13	0.3 (0.0; 69.9)	18	0.6 (0.0; 16.0)	0.347
Proc./7	7	0.1 (0.0; 1.4)	13	0.3 (0.0; 4.7)	0.079
PTX3/1	26	5.9 (1.1; 157.0)	17	11.1 (0.3; 78.3)	0.345
PTX3/2	17	18.9 (0.9; 1 200.0)	17	14.2 (1.2; 89.6)	0.570
PTX3/3	16	15.9 (1.3; 387.6)	16	10.3 (1.6; 100.2)	0.386
PTX3/4	14	14.1 (1.6; 1 200.0)	16	10.3 (0.6; 53.0)	0.835
PTX3/5	14	11.8 (0.6; 1 200.0)	17	8.1 (0.6; 54.9)	0.311
PTX3/6	11	8.5 (0.5; 772.4)	15	5.7 (2.1; 28.0)	0.897
PTX3/7	7	2.1 (0.3; 9.6)	12	3.5 (0.3; 22.3)	0.612
Pres./1	21	429 (188; 924)	18	528 (107; 5 567)	0.121
Pres./2	17	461 (163; 1 557)	18	416 (239; 2 587)	0.779
Pres./3	14	455 (137; 1 208)	18	427 (177; 4 031)	0.704
Pres./4	13	448 (145; 2 519)	17	412 (229; 4 421)	0.660
Pres./5	12	315 (113; 3 837)	17	373 (218; 6 163)	0.250
Pres./6	11	327 (111; 3 827)	15	366 (186; 1 083)	0.897
Pres./7	9	217 (111; 444)	13	311 (126; 1 036)	0.116

CRP, C-reaktivní protein; Proc. - prokalcitonin, PTX3, pentraxin 3, Pres., presepsin

### **Rozlišení kardiogenního a septického šoku**

Pro identifikaci cutoff hodnoty biomarkerů, která by dovolila diagnostikovat rozvoj septického šoku u pacientů v kardiogenním šoku, jsme využili podobný postup jako Gepert a kol. [52]: srovnali jsme hodnoty CRP, prokalcitoninu, presepsinu a PTX3 u pacientů v kardiogenním šoku bez infekce s hodnotami pacientů v septickém šoku. Všechny biomarkery prokázaly podle hodnoty AUC provedené ROC analýzy velmi dobrou schopnost rozlišit tyto dva stavy, nejlepší výsledek byl zjištěn pro presepsin (AUC, 0.935; P<0.01) a CRP (0.902; P <0.01) (Tabulka 15).

**Tabulka 15** ROC analýza pro zánětlivé biomarkery k odlišení pacientů v kardiogenním šoku bez infekce a pacientů v septickém šoku.

	N	KŠ medián (5–95 percentil)	N	SŠ medián (5–95 percentile)	AUC	Cutoff	Sens.	Specif.	P
<b>CRP/max</b>	30	68.3(1;278)	22	296(106;354)	0.902	≥211.8	0.86	0.83	<b>0.001</b>
<b>Prok./max</b>	30	1.0 (0.03;100)	14	35.0 (2.6;582)	0.871	≥18.1	0.86	0.87	<b>0.001</b>
<b>Pres./max</b>	23	500 (242;1642)	14	3283 (492;20000)	0.935	≥1 826	0.86	0.96	<b>0.001</b>
<b>PTX3/max</b>	27	18.4 (2.5;1200)	14	118 (12;3321)	0.804	≥35.2	0.93	0.67	<b>0.002</b>

*AUC, plocha pod křivkou; CRP, C reaktivní protein; Prok., prokalcitonin, PTX3, pentraxin 3, Pres., presepsin; max, maximální hodnota.*

### **Prognostický význam zánětlivých biomarkerů u pacientů v kardiogenním šoku**

Pomocí ROC analýzy jsme testovali prognostickou hodnotu všech biomarkerů stanovených v prvních 24 hodinách (vzorky 1-3) pro predikci 3-měsíční mortality. Největší prognostickou hodnotu mělo stanovení biomarkerů 12 hod od přijetí do nemocnice, hodnoty AUC podle ROC analýzy byly pro CRP, prokalcitonin, PTX3, presepsin a IL6 mezi 0.683–0.875. Nejlepší prognostickou hodnotu dle ROC analýzy prokázal PTX3. V tabulce 16 jsou prezentovány pouze signifikantní výsledky stanovené ze vzorku (po 12 hod).

**Tabulka 16** Prognostický význam zánětlivých biomarkerů stanovených ve 12 hod od přijetí u pacientů v kardiogenním šoku bez ohledu na rozvoj infekce.

	<b>Přežívající</b>		<b>Zemřelí</b>		<b>AUC</b>	<b>Cutoff</b>	<b>Sensit.</b>	<b>Specif.</b>
	<b>N</b>	<b>medián (5–95 percentil)</b>	<b>N</b>	<b>medián (5–95 percentil)</b>				
<b>CRP/2</b>	26	30.5(8.5;202)	16	63 (15.5; 238.6)	0.683	≥45.6	0.750	0.250
<b>Proc./2</b>	26	1.3 (0.2; 9.8)	16	3.4 (0.4; 557.5)	0.761	≥2.0	0.813	0.188
<b>Pres./2</b>	24	410 (239;789)	11	655 (234; 2587)	0.716	≥1035	0.455	0.545
<b>PTX3/2</b>	24	10.5 (1.2;58)	10	50.7 (11.4; 1200)	0.875	≥26.5	0.800	0.200

*AUC, plocha pod křivkou; CRP, C reaktivní protein; Proc., prokalcitonin, PTX3, pentraxin 3, Pres., presepsin; max, maximální hodnota.*

### **4.3. Akutní poškození ledvin u pacientů se STEMI a kardiogenním šokem, využití biomarkerů k časné predikci akutního poškození ledvin**

Celkem bylo vyhodnoceno 665 pacientů se STEMI, z toho bylo 102 pacientů v kardiogenním šoku. Výskyt akutního poškození ledvin dle KDIGO minimálně 1. stupně byl u 65 pacientů (9,7%). Základní charakteristika pacientů v závislosti na rozvoji akutního poškození ledvin je v tabulce 17. Pacienti, u kterých došlo k rozvoji AKI, byli starší, častěji měli diabetes mellitus, v předchorobí užívali furosemid, častěji měli akutní srdeční selhání včetně umělé plicní ventilace a IABK, častěji vyžadovali vasopresorickou a inotropní podporu. V souvislosti se srdečním selháním měli horší ejekční frakce levé komory a vyšší end-diastolický tlak v levé komoře. Měli významně vyšší tří měsíční mortalitu (41.5% vs. 6%).

**Tabulka 17.** Základní charakteristika souboru pacientů se STEMI a kardiogenním šokem podle rozvoje akutního poškození ledvin.

<i>Akutní poškození ledvin KDIGO I, II nebo III</i>					
	<i>Celkem (N=665)</i>	<i>Ne (N=600)</i>	<i>Ano (N=65)</i>	<i>p</i>	<i>korig p</i>
Pohlaví: ženy	168 (25.3%)	149 (24.8%)	19 (29.2%)	0.445	1.000
Věk (roky)	63 (45;79)	62 (44;78)	70 (48;81)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.002</b>
Body Mass index	27.7 (22.4;35.2)	27.7 (22.4;34.9)	28.1 (23.4;38.6)	0.635	1.000
Systol. TK (mmHg)	135 (85;185)	139 (89;185)	129 (80;180)	0.062	1.000
Diastol. TK(mmHg)	80 (50;105)	80 (50;105)	75 (55;100)	0.077	1.000
KPR před přijetím	52 (49.1%)	45 (58.4%)	7 (24.1%)	<b>0.001</b>	0.231
Hypertenze	375 (56.4%)	328 (54.7%)	47 (72.3%)	<b>0.005</b>	0.942
Diabetes mellitus	191 (28.7%)	158 (26.3%)	33 (50.8%)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.014</b>
Anamnéza IM	90 (13.5%)	75 (12.5%)	15 (23.1%)	<b>0.027</b>	1.000
CHOPN	24 (3.6%)	19 (3.2%)	5 (7.7%)	0.099	1.000
Fibrilace síní	17 (2.6%)	12 (2.0%)	5 (7.7%)	<b>0.021</b>	1.000
ACEI	166 (25.0%)	145 (24.2%)	21 (32.3%)	0.160	1.000
Betablokátory	181 (27.2%)	159 (26.5%)	22 (33.8%)	0.215	1.000
AT2 blokátory	52 (7.8%)	45 (7.5%)	7 (10.8%)	0.373	1.000
Furosemid	27 (4.1%)	14 (2.3%)	13 (20.0%)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
TF /min	74 (51;113)	73 (51;110)	81 (57;122)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.028</b>
UPV	90 (13.5%)	61 (10.2%)	29 (44.6%)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
IABK	41 (6.2%)	20 (3.3%)	21 (32.3%)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
RRT	9 (1.4%)	0 (0.0%)	9 (13.8%)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
ASS	237 (35.6%)	189 (31.5%)	48 (73.8%)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Killip II	123 (18.5%)	113 (18.8%)	10 (15.4%)	0.487	1.000
Plicní edém	12 (1.8%)	9 (1.5%)	3 (4.6%)	0.124	1.000
Kardiogenní šok	102 (15.3%)	67 (11.2%)	35 (53.8%)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Dopamin	44 (6.6%)	34 (5.7%)	10 (15.4%)	<b>0.008</b>	1.000
Dobutamin	52 (7.8%)	27 (4.5%)	25 (38.5%)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Adrenalin	37 (5.6%)	21 (3.5%)	16 (24.6%)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Noradrenalin	101 (15.2%)	71 (11.8%)	30 (46.2%)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Levosimendan	24 (3.6%)	10 (1.7%)	14 (21.5%)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
PCI IRA	653 (99.1%)	589 (99.2%)	64 (98.5%)	0.605	1.000
LVEDP (mmHg)	25 (12;39)	24 (12;38)	32 (15;43)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
EF LK (radiology)	49 (26;690)	50 (28;69)	38 (14;64)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
delay (bolest_PCI)	242 (124;680)	238 (125;665)	293 (99;1 059)	<b>0.014</b>	1.000
Délka hospitalizace	6 (2;16)	6 (2;14)	6 (1;23)	0.186	1.000
3M mortalita	63 (9.5%)	36 (6.0%)	27 (41.5%)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>

*TK – krevní tlak; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; ACEI – inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu; TF – tepová frekvence; UPV – umělá plicní ventilace; IABK – intra-aortální balónková kontrapulzace; RRT – renal replacement therapy – podpora ledvin; ASS – akutní srdeční selhání; PCI IRA – perkutánní koronární intervence infarktové tepny; LVEDP – end-diastolický tlak levé komory, delay – čas mezi vznikem bolesti a zprůchodněním infarktové tepny; EF LK – ejekční frakce levé komory.*

U všech pacientů byla kalkulována hodnota tzv. Mehran skóre – skórovacího systému na predikci rozvoje akutního poškození ledvin. Pacienti, u kterých došlo k AKI, měli hodnotu významně vyšší (medián 9 vs. 5). Tabulka 18 ukazuje rozdíl v markerech souvisejících s oxidačním stresem, zánětem, hemodynamickým stresem a aktivací endotelu mezi pacienty s a bez rozvoje AKI. Vyhodnoceny byly jak markery odebrané při přijetí (označeny indexem /1), tak markery odebrané cca 24 hod od vzniku IM (označené indexem /2). Pacienti s rozvojem AKI měli významně vyšší vstupní hodnotu NGALu (marker časného poškození ledvin), vyšší markery oxidačního stresu (FRAP, SOD, 8-OHdG a nižší hodnotu glutathionperoxidázy), vyšší markery zánětu (neopterin a pentraxin) a vyšší hodnoty natriuretických peptidů (NT-proBNP).

**Tabulka 18.** Biomarkery oxidačního stresu, zánětu a hemodynamického stresu u pacientů v závislosti na rozvoji akutního poškození ledvin.

<i>KDIGO I, II nebo III</i>						
	<i>Valid N</i>	<i>Celkem</i>	<i>Ne</i>	<i>Ano</i>	<i>p</i>	<i>korig p</i>
Mehran skóre	665(100%)	5(1;13)	5(1;12)	9(2;18)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Kreatinin	664(99.8%)	89(63;146)	88(62;136)	108(68;234)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Kys. močová	641(96.4%)	339(208;553)	333(203;517)	437(278;773)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Trop T/I relat.	642(96.5%)	248(14;1 008)	232(12;869)	493(46;2 051)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Glykémie	664(99.8%)	8.3(5.5;19.1)	8.2(5.6;18.3)	10.8(5.2;21.0)	<b>0.002</b>	0.283
NGAL/1	525(78.9%)	63(20;223)	59(20;198)	113(21;758)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
MDA/1	345(51.9%)	0.54(0.24;1.25)	0.55(0.22;1.28)	0.43(0.27;1.18)	0.084	1.000
MDA/2	470(70.7%)	0.54(0.21;1.28)	0.55(0.20;1.36)	0.43(0.27;0.89)	<b>0.009</b>	1.000
FRAP/1	309(46.5%)	929(525;1 581)	909(506;1 433)	1 245(675;1 991)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
FRAP/2	302(45.4%)	894(520;1 607)	860(498;1 356)	1 242(607;2 182)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
SOD/2	467(70.2%)	73(29;212)	69(28;185)	122(54;558)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
8OHdG/1	343(51.6%)	7.9(4.9;13.3)	7.7(4.9;12.1)	11.3(6.4;14.9)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
8OHdG/2	178(26.8%)	8.3(5.1;13.4)	8.2(5.1;13.0)	11.3(6.9;16.5)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.028</b>
Vit. A/2	405(60.9%)	2.47(1.34;4.16)	2.46(1.35;4.13)	2.57(1.14;4.92)	0.472	1.000
Vit. E/2	405(60.9%)	28.6(16.2;47.8)	28.9(16.4;48.0)	23.8(15.1;38.2)	<b>&lt;0.001</b>	0.064
GPx/1	439(66.0%)	32.7(17.3;52.7)	33.4(19.6;52.7)	27.7(12.6;43.7)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.013</b>
Neopterin/2	468(70.4%)	7.7(4.6;23.6)	7.4(4.5;15.3)	15.2(6.0;81.2)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
PTX3/1	309(46.5%)	1.11(0.28;13.11)	1.03(0.28;9.86)	1.99(0.23;76.00)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.022</b>
PTX3/2	308(46.3%)	2.48(0.54;37.47)	2.28(0.53;26.00)	12.4(0.9;125.4)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.005</b>
NT-proBNP/1	595(89.5%)	229(29;5556)	199(28;3004)	2 628(56;16658)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
NT-proBNP/2	571(85.9%)	1977(371;11785)	1848(367;7345)	7892(729;30824)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
sST2/1	492(74.0%)	17390(4104;188215)	16913(4007;157540)	25582(8865;263285)	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.013</b>
NO/2	456(68.6%)	26.0(12.0;65.0)	25.0(12.0;54.0)	47.0(19.0;123.0)	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Big Endothelin/1	346(52.0%)	0.77(0.33;1.54)	0.74(0.33;1.48)	1.09(0.51;2.22)	<b>0.003</b>	0.476
Big Endothelin/2	390(58.6%)	0.55(0.24;1.49)	0.54(0.24;1.30)	0.87(0.30;3.12)	<b>0.023</b>	1.000

*Index /1 – značí odběr provedený při přijetí, index /2 značí odběr provedený 24 hod od vznik infarktu myokardu. Trop – troponin; NGAL – Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; MDA – malondialdehyd; FRAP - ferric-reducing ability of plasma, SOD – superoxide dismutáza; Vit – vitamin; GPx – Glutathin peroxidáza; PTX3 – pentraxin 3, NT-proBNP – N-terminální konec B-typu natriuretického peptide; NO – nitrite/nitrate.*



V následujícím kroku jsme u biomarkerů, u kterých jsme zjistili významný rozdíl mezi hodnotami pacientů s a bez akutního poškození ledvin, provedli ROC analýzu a stanovili jsme plochu pod křivkou (AUC). Tu lze zjednodušeně interpretovat jako pravděpodobnost správného zařazení pacienta na základě sledovaného biomarkeru. Byla stanovena optimální cut off hodnota pro všechny biomarkery pro časnou predikci rozvoje akutního poškození ledvin. Pokud biomarkery dosáhly hodnoty AUC 0,75- 0,80, lze je považovat za dobrý prediktor poškození ledvin, při hodnotách nad 0,80-0,90 za velmi dobrý. Byla stanovena optimální cut off hodnota, pro kterou má součet senzitivity a specificity pro predikci AKI pro daný biomarker největší hodnotu. Z tabulky je vidět, že dobře nebo velmi dobře dokáží predikovat budoucí rozvoj poškození ledvin v době přijetí 8OHdG a NT-proBNP a neopterin. Rovněž FRAP, NT-proBNP a NOx stanovené za 24 hod od vzniku potíží dokáží dobře predikovat rozvoj akutního poškození ledvin. Všechny biomarkery byly adjustovány, pomocí logistické regrese, na klinické skóre Mehran s cílem ukázat, které přinášejí informaci navíc ke klinickému modelu a jsou na něm nezávislé (pouze PTX3 nepřinášel informaci navíc).

**Tabulka 19.** ROC analýza pro vyhodnocení schopnosti Mehran skóre a vybraných biomarkerů k časné predikci rozvoje akutního poškození ledvin (dle KDIGO I, II nebo III)

KDIGO I, II nebo III						
	Sig	AUC (95 CI%)	Cut off	Sensitivity; specificity	Sig	OR adjus (95% CI)
Mehran skóre	<0.001	0.766(0.700;0.831)	≥ 7.5	0.646;0.787		
Kreatinin	<0.001	0.719(0.643;0.795)	≥ 116	0.492;0.885	<0.001	1.02(1.01;1.02)
Kys. močová	<0.001	0.756(0.688;0.833)	≥ 409	0.661;0.798	<0.001	1.01(1.01;1.01)
Trop I/T relat.	<0.001	0.696(0.633;0.770)	≥ 467	0.524;0.789	<0.001	1.00(1.00;1.00)
NGAL/1	<0.001	0.740(0.664;0.817)	≥ 98	0.625;0.769	0.017	1.00(1.00;1.00)
FRAP/1	<0.001	0.760(0.671;0.849)	≥ 1072	0.743;0.737	0.012	1.00(1.00;1.00)
FRAP/2	<0.001	0.791(0.702;0.881)	≥ 1031	0.750;0.759	<0.001	1.00(1.00;1.00)
SOD/2	<0.001	0.765(0.698;0.833)	≥ 76	0.830;0.569	<0.001	1.01(1.00;1.01)
8OHdG/1	<0.001	0.789(0.708;0.871)	≥ 10.0	0.675;0.851	0.006	1.17(1.05;1.30)
8OHdG/2	<0.001	0.740(0.631;0.858)	≥ 9.8	0.708;0.747	<0.001	1.42(1.18;1.71)
GPx/1	<0.001	0.683(0.594;0.772)	≤ 24	0.477;0.851	0.038	0.97(0.94;1.00)
Neopterin/2	<0.001	0.838(0.758;0.898)	≥ 11	0.681;0.850	<0.001	1.05(1.02;1.08)
PTX3/1	<0.001	0.704(0.600;0.809)	≥ 1.2	0.758;0.569	0.802	1.00(1.00;1.00)
PTX3/2	<0.001	0.736(0.614;0.839)	≥ 8.6	0.594;0.862	0.944	1.00(1.00;1.00)
NT-proBNP/1	<0.001	0.786(0.709;0.863)	≥ 539	0.765;0.721	<0.001	1.00(1.00;1.00)
NT-proBNP/2	<0.001	0.790(0.710;0.870)	≥ 6185	0.604;0.931	<0.001	1.00(1.00;1.00)
NO/2	<0.001	0.783(0.705;0.862)	≥ 36	0.696;0.788	<0.001	1.05(1.03;1.07)

*Index /1 – značí odběr provedený při přijetí, index /2 značí odběr provedený 24 hod od vznik infarktu myokardu. Trop – troponin; NGAL – Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; MDA – malondialdehyd; FRAP - ferric-reducing ability of plasma, SOD – superoxide dismutáza; Vit – vitamin; GPx – Glutathin peroxidáza; PTX3 – pentraxin 3, NT-proBNP – N-terminální konec B-typu natriuretického peptide; NO – nitrite/nitrate.*

V následující analýze byly vytvořeny vícerozměrné modely z klinického modelu Mehran a daného biomarkeru, opět pomocí logistické regrese. Zlepšení nového modelu s biomarkerem oproti samotnému klinickému modelu (Mehran skóre) byla hodnocena pomocí rozdílu ploch pod křivkou pomocí De Longe testu. Z hodnocených markerů prokázal pouze neopterin/2 signifikantní navýšení plochy pod křivkou oproti samotnému modelu Mehran (Tabulka 20).

**Tabulka 20** Hodnoty ROC analýzy pro model složený z klinického modelu Mehran a biomarkeru. Rozdíl plochy pod křivkou (AUC) nového modelu s biomarkerem oproti samotnému Mehran modelu byl hodnocen pomocí De Longe testu.

	<b>Signif. AUC</b>	<b>AUC</b>	<b>95% CI</b>	<b>Rozdíl AUC</b>	<b>Sig of diff.</b>
Mehran skóre	<b>&lt;0.001</b>	0.766	0.700;0.831		
Kreatinin	<b>&lt;0.001</b>	0.783	0.717;0.848	0.017	0.446
Kys. močová	<b>&lt;0.001</b>	0.808	0.743;0.873	0.042	0.321
Trop I/T relat.	<b>&lt;0.001</b>	0.794	0.731;0.856	0.028	0.281
NGAL/1	<b>&lt;0.001</b>	0.787	0.711;0.862	0.021	0.996
FRAP/1	<b>&lt;0.001</b>	0.804	0.728;0.880	0.038	0.272
FRAP/2	<b>&lt;0.001</b>	0.801	0.711;0.892	0.035	0.206
SOD/2	<b>&lt;0.001</b>	0.799	0.724;0.874	0.033	0.267
8OHdG/1	<b>&lt;0.001</b>	0.798	0.720;0.875	0.032	0.491
8OHdG/2	<b>&lt;0.001</b>	0.827	0.722;0.933	0.061	0.305
GPx/1	<b>&lt;0.001</b>	0.775	0.693;0.857	0.009	0.896
Neopterin/2	<b>&lt;0.001</b>	0.830	0.761;0.899	0.064	<b>0.040</b>
NT-proBNP/1	<b>&lt;0.001</b>	0.821	0.750;0.892	0.055	0.113
NT-proBNP/2	<b>&lt;0.001</b>	0.815	0.735;0.894	0.049	0.224
NO/2	<b>&lt;0.001</b>	0.815	0.735;0.894	0.049	0.114

*Index /1 – značí odběr provedený při přijetí, index /2 značí odběr provedený 24 hod od vzniku infarktu myokardu. Trop – troponin; NGAL – Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; FRAP - ferric-reducing ability of plasma, SOD – superoxide dismutáza; Vit – vitamin; GPx – Glutathin peroxidáza; PTX3 – pentraxin 3, NT-proBNP – N-terminální konec B-typu natriuretického peptide; NO – nitrite/nitrate.*

Pomocí reklasifikační analýzy NRI (net reclassification improvement) jsme demonstrovali, že pomocí neopterinu/2 bylo správně reklasifikováno 61,7% pacientů s AKI k vyššímu riziku a 53,92% pacientů bez AKI k nižšímu riziku. Naopak nesprávně bylo reklasifikováno 46,08% pacientů s AKI k nižšímu riziku a 38,30% pacientů bez AKI k vyššímu riziku. NRI demonstrovala pouze trend ke zlepšení predikce výskytu AKI pomocí složeného modelu Mehran skóre a hodnoty neopterinu (tabulka 21). Naopak reklasifikace pomocí IDI prokázala mírné, ale statisticky významné zlepšení predikce vzniku AKI pomocí složeného modelu (tabulka 22).

**Tabulka 21** Reklasifikační analýza NRI (net reclassification improvement) pro neopterin vzhledem ke klinickému skórovacímu systému Mehran.

	% pacientů se vznikem AKI správně reklasifikovaných biomarkerem k vyššímu riziku	% pacientů se vznikem AKI nesprávně klasifikovaných biomarkerem k nižšímu riziku	% pacientů bez AKI nesprávně reklasifikovaných biomarkerem k vyššímu riziku	% pacientů bez AKI správně reklasifikovaných k nižšímu riziku	Celková NRI pro pacienty s AKI (95% CI)	p	Celková NRI pro pacienty bez AKI (95% CI)	p	Celková cfNRI (95% CI)	p
Neopterin /2	61.70 %	46.08 %	38.30 %	53.92 %	31.2 (1.9; 60.6)	<b>0.03</b> 7	23.4 (-4.4; 51.2)	0.09 9	7.8 (-1.7; 17.4)	0.10 7

cfNRI – category free net reclassification improvement

**Tabulka 22** Reklasifikační analýza predikce vzniku AKI složeným modelem Mehran skóre a neopterin pomocí IDI (integrated discrimination improvement).

	Pacienti s AKI predikování správně k vyššímu riziku	Pacienti bez AKI predikování správně k nižšímu riziku	Total (95% CI)	p
Neopterin/2	0.070	-0.002	0.068(0.020;0.116)	<b>0.006</b>

## 5. Diskuze

### 5.1. Diskuze - charakteristika a dlouhodobá prognóza pacientů v kardiogenním šoku z českého multicentrického registru AHEAD network

Analýza přináší unikátní data o pacientech v kardiogenním šoku z jednoho z největších multicentrických souborů na světě se známou dlouhodobou mortalitou. Celkem bylo vyhodnoceno 738 pacientů v kardiogenním šoku. V porovnání s pacienty v plicním edému se spíše jednalo o muže a pacienty mírně mladší, 18,9% tvořili pacienti ve věku  $\leq 60$  let. Celkem 40% pacientů nemělo v předchorobí námahovou dušnost. V porovnání s pacienty s mírnějšími formami selhání se nejednalo o pacienty s větším počtem komorbidit: větší počet pacientů měl sice již dříve prokázanou ischemickou chorobu srdeční, ale výskyt hypertenze, diabetu a dyslipoproteinémii, ICHDKK, cévní mozkové příhody, implantací kardiostimulátorů/ICD byl srovnatelný nebo nižší. V porovnání s pacienty s mírnějšími formami srdečního selhání mělo nejvíce pacientů těžkou dysfunkci levé komory - EF  $\leq 30\%$  mělo 53,91% pacientů. Pacienti s EF  $> 30\%$  tvořili především pacienti po kardiopulmonální resuscitaci, pacienti s mechanickou komplikací při infarktu myokardu, pacienti s rozvojem těžké zánětlivé reakce v důsledku rozsáhlého infarktu myokardu a pacienti s rozvojem kardiogenního šoku při postižení pravé komory. V porovnání s recentním souborem pacientů ze studie Shock-IABP II, kde byl medián EF LK 35%, se jednalo celkově o pacienty s horší funkcí levé komory.

Při hodnocení pacientů v kardiogenním šoku je třeba brát v potaz další důležitý faktor, který může významně ovlivnit prognózu pacientů - oběhová zástava s kardiopulmonální resuscitací před přijetím do nemocnice. V našem souboru to bylo 18,42% pacientů, což je výrazně více než ve skupině pacientů s plicním edémem nebo mírným srdečním selháním (3,53% resp. 3,08%). Naopak ve studii Shock IABP-II bylo resuscitováno dokonce 44% pacientů. Podle literatury je 80% pacientů po mimonemocniční zástavě v kómatu minimálně 1 hod [53]. Z nemocnice je propuštěno jen asi 10% pacientů [54], přičemž hlavními prediktory dobrého neurologického stavu je resuscitace svědky zástavy, vstupní rytmus a použití mírné terapeutické hypotermie. Naopak předchozí demence a vyšší věk zhoršovali neurologickou prognózu [55]. Z toho je patrné, že prognóza pacientů v kardiogenním šoku po oběhové zástavě je dána částečně jinými faktory než oběhovými.

Vysoké procento pacientů v kardiogenním šoku podstoupilo selektivní koronarografii (58,11%) ve srovnání s pacienty v plicním edému (44,58%) a s mírným srdečním selháním

(34.66%). Téměř čtvrtina pacientů v kardiogenním šoku byla léčena IABK. Pokud bychom hodnotili celý soubor pacientů se srdečním selháním, použití IABK bylo častější u pacientů pod 70 let (u více než 5%) než pacientů ve věku 70-85 (3,7% – 2,0%) a u pacientů nad 85 let (0,7%). Studie Shock-IABP II ukázala, že právě mladší pacienti mohou z této léčby profitovat [19]. V naší univarianní analýze představovalo použití IABK, stejně jako provedení revaskularizace, pozitivní prognostický faktor. Výsledek vyžaduje podrobnější analýzu s ohledem na neutrální výsledek použití IABK v randomizované studii Shock-IABP II.

Nedílnou součástí hospitalizačního průběhu pacientů se srdečním selháním a v kardiogenním šoku jsou infekční komplikace. V našem souboru bylo léčeno antibiotiky 30% pacientů a to bez závislosti na věku. Infekční komplikace pacientů v kardiogenním šoku jsou diskutovány podrobně v následující kapitole.

Inotropní a vasopresorická podpora je nezbytnou součástí léčby. Data z registru AHEAD (data z FNB a nemocnice Frýdek Místek) byla společně s daty o pacientech v kardiogenním šoku z registru ALARM-HF[56] a EFICA [57] analyzována s ohledem na léčebnou strategii a pacienti léčení kombinací inopresoru (noradrenalin, adrenalin, dopamin) a inodilatátoru (dobutamin, levosimendan) měli lepší 30 denní prognózu než pacienti léčení samotným inopresorem [25].

Mortalitní data ukazují, že i v současné době zůstává vysoká mortalita u pacientů v kardiogenním šoku, měsíční mortalita představuje 68%. Nicméně dlouhodobá prognóza pacientů propuštěných je srovnatelná s prognózou pacientů léčených pro plicní edém a nebo mírné srdeční selhání.

Limitací hodnocení pacientů v kardiogenním šoku z registru AHEAD je nedostatek informací o dalších vstupních parametrech, jako je hladina laktátu, oligourie nebo hodnota BNP. V hodnocení nejsou rozlišeni pacienti podle etiologie srdečního selhání a pacienti jsou hodnoceni bez ohledu na předchozí oběhovou zástavu a kardiopulmonální resuscitaci.

## 5.2. Diskuze - Kardiogenní šok, zánětlivá reakce a infekční komplikace

Naše výsledky řeší tři mimořádně důležité body v péči o pacienty v kardiogenním šoku: (i) infekce jako častá komplikace u těchto pacientů; (ii) využitelnost biomarkerů včetně nového markeru presepsinu při časně diagnostice infekce u pacientů v kardiogenním šoku; (iii) častá těžká aseptická zánětlivá odpověď a její vztah k prognóze.

Infekce byla diagnostikována u 46.2% pacientů. U 26.3% pacientů se infekce projevila časně do 48 hod od přijetí do nemocnice. Nejčastější infekční komplikací byly infekce respiračního traktu (67.5% všech infekcí; zahrnovaly pneumonie a infekce dolního respiračního traktu), kombinace respiračního a močového traktu (16.2%) a močového traktu (10.8%). 5.4% infekcí představovaly sepse. U 16.2% pacientů byly detekovány  $\geq 2$  mikroorganismy.

Pro časný rozvoj vysokého počtu respiračních infekcí je několik důvodů: 1. Plicní měštnání v důsledku těžkého srdečního selhání může usnadňovat vznik infekce [58]; 2. Umělá plicní ventilace (byla použita u 89% pacientů) zvyšuje riziko ventilátor - asociované respirační infekce [59]; 3. 43.5% všech vyhodnocených pacientů bylo přijato po oběhové zástavě s přednemocniční kardiopulmonální resuscitací, přičemž riziko aspirace a následného rozvoje aspirační pneumonie se předpokládá minimálně u třetiny pacientů [60]; 4. Pacienti po oběhové zástavě byli léčení mírnou terapeutickou hypotermií, která rovněž zvyšuje riziko pneumonie a sepse [61].

Infekce jsou komplikací, která obecně prodlužuje setrvání pacienta na mechanické ventilaci. V naší kohortě infekce významně přispěla k úmrtí u 3,8% pacientů. Podle studií, které se zabývaly prevencí ventilátorové pneumonie (ventilator - associated pneumonia, VAP), byla mortalita, která byla v důsledku VAP  $\approx 9\%$  [62]. V současné literatuře je málo informací o infekčních komplikacích u pacientů v kardiogenním šoku. Ve studii SHOCK, která hodnotila význam časně revaskularizace u pacientů v kardiogenním šoku při akutním infarktu myokardu, byla sepse s pozitivními hemokulturami popisována u 13.3% pacientů, nejčastějším patogenem byla *Staphylococcus aureus*, dále *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa*; nezávislým prediktorem sepse byla doba používání IABK a vícečetné centrální intravenózní vstupy. Nejčastějším zdrojem infekce byly invazivní plicní katetry k monitoraci hemodynamiky [36]. Ve skupině 220 pacientů v kardiogenním šoku léčených venoarteriální extrakorporální membránovou oxygenací (venoarterial extracorporeal membrane oxygenation ECMO) se infekce rozvinula u 64% pacientů: VAP (55%), sepse (18%), kanylová infekce (10%) a rovněž mediastinitida. Septický šok byl nezávislým

prediktorem mortality [63]. Vysoký výskyt infekcí (65%) byl popsán ve skupině pacientů po oběhové zástavě léčených terapeutickou hypotermií [60].

V naší práci jsme nezjistili přínos paušálního odběru vzorků bronchiálního aspirátu a stěrů ze sliznic prováděných první den u pacientů na mechanické plicní ventilaci. Nicméně respirační infekce byly velmi častou komplikací a v polovině případů se rozvinuly během 48 hod. Proto jsme změnilí náš přístup a v současné době provádíme paušální odběr mikrobiologických vzorků k časné identifikaci infekčních patogenů u pacientů na mechanické ventilaci třetí den ráno a dále okamžitě v případě podezření na infekci. Důsledně jsou dodržována pravidla prevence VAP.

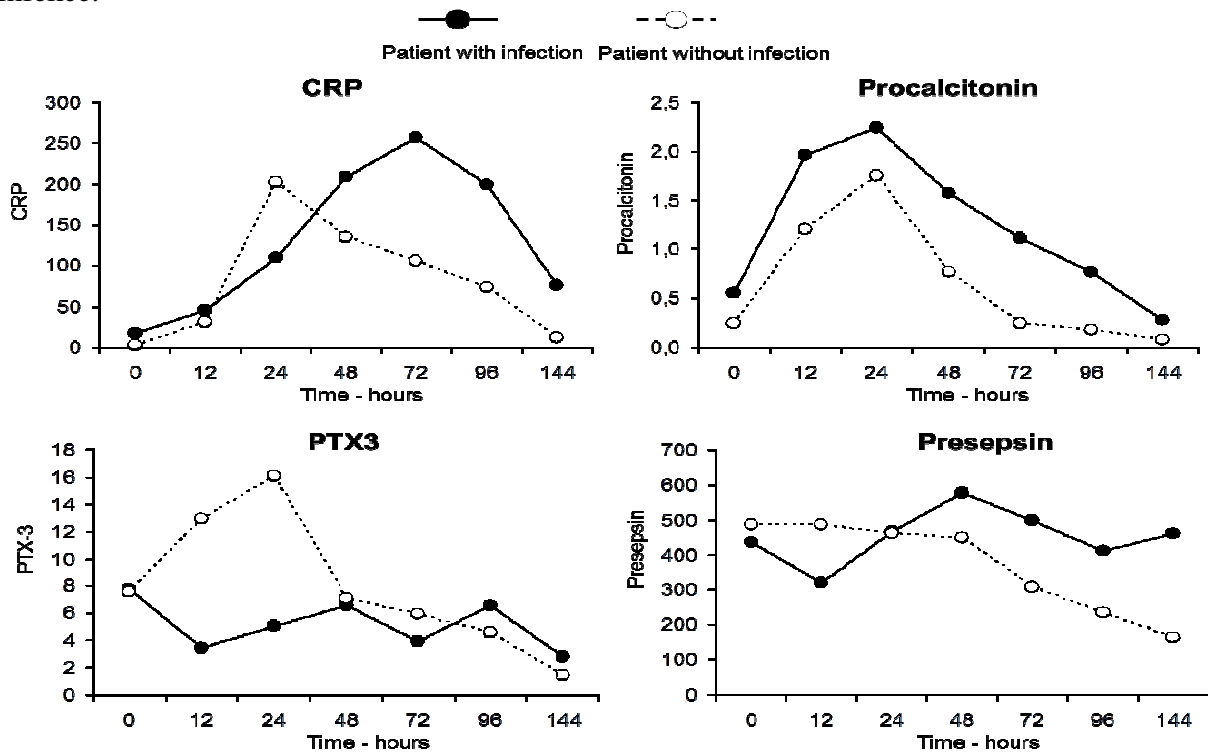
### ***Přínos presepsinu a dalších markerů zánětu v časné diagnostice infekce u pacientů v kardiogenním šoku***

V naší práci jsme vůbec poprvé ukázali vývoj hodnot presepsinu u pacientů s akutním infarktem myokardu komplikovaným kardiogenním šokem. Naše výsledky jsou unikátní z několika důvodů: 1. Časový průběh presepsinu v průběhu 7 dní byl vyhodnocen v kontextu s dalšími markery zánětu, těmi běžně používanými (CRP, prokalcitonin, pentraxin 3); 2. Hladina biomarkerů u pacientů v kardiogenním šoku byla srovnána s hodnotami u pacientů v septickém šoku (populace s extrémní zánětlivou odpovědí) a kontrolní skupinou se STEMI bez šoku; 3. Vyhodnocení zánětlivých markerů bylo provedeno s ohledem na rozvoj infekce u těchto pacientů.

Hodnoty presepsinu měly ve srovnání s CRP a prokalcitoninem poněkud rozdílný průběh se vznikem časnějšího vrcholu. Všechny markery demonstrovaly rozsáhlejší zánětlivou reakci u pacientů v kardiogenním šoku ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů se STEMI, ale výrazně nižší ve srovnání se zánětlivou odpovědí u pacientů v septickém šoku. Tato výrazná variabilita aseptické zánětlivé reakce u pacientů v kardiogenním šoku nám nedovolila určit cut off hodnoty pro časnou diagnostiku infekce respiračního a močového traktu. Pravděpodobně, zánětlivá reakce odpovídající infekcím a vyjádřená vyhodnocenými biomarkery byla srovnatelná nebo nižší ve srovnání se zánětlivou aseptickou reakcí rozvíjející se v důsledku myokardiální nekrózy u kardiogenního šoku. Nicméně znalost průběhu jednotlivých biomarkerů u kardiogenního šoku přesto může být v diagnostice infekce přínosná. Neočekávané a přetrvávající vysoké hodnoty zánětlivých markerů po jejich předpokládaném vrcholu nebo další vzestup mohou podpořit časné zahájení antibiotické léčby při podezření na infekci před výsledkem mikrobiologického vyšetření. Na obrázku 10. jsou prezentovány křivky zánětlivých markerů u dvou pacientů v kardiogenním šoku – s infekcí a

bez infekce. Můžeme vidět dva typy kinetiky biomarkerů - CRP a prokalcitonin mají nízké hodnoty při přijetí s následným časným vzestupem, přičemž u pacientů s infekcí dochází k jasnému vzestupu ještě v době po předpokládaném peaku za 24-48 hod. Presepsin má u pacienta bez infekce časný peak s postupným poklesem po 12 hod, zatímco u pacienta s infekcí je zachycena maximální hodnota po 48 hod. Pro PTX3 jsme nezachytili významný rozdíl v časovém průběhu vzhledem k infekci. Podle těchto pozorování dosažení maximálních hodnot CRP po 48 hod nebo presepsinu ve 24-48 hod podporuje diagnózu infekce. Kombinace dvou biomarkerů s poněkud rozdílným časovým průběhem (zřejmě CRP s maximální hodnotou za 24-48 h a presepsin s časným maximem za 12-24 h) a jejich opakované stanovení by mohly pomoci k časné diagnostice infekce a rozhodnutí o zahájení antibiotické terapie (obrázek 10.).

**Obrázek 10.** Průběh hodnot C-reaktivního proteinu, prokalcitoninu, presepsinu a pentraxinu 3 u pacienta v kardiogenním šoku s infekcí a bez infekce.





### ***Hodnoty biomarkerů k diagnostice septického šoku u pacientů s kardiogenním šokem.***

Zjistili jsme, že přestože u některých pacientů v kardiogenním šoku bez infekce dosáhly hodnoty CRP >200 mg/l, zánětlivá reakce u pacientů v septickém šoku byla daleko více vyjádřená. Podle ROC analýzy byly cut off hodnoty pro rozlišení septického a kardiogenního šoku následující: CRP >212 mg/l, prokalcitonin >18 ng/ml, presepsin >1826 pg/ml a PTX3 >35 mg/l. U pacientů v kardiogenním šoku, kteří dosáhnou hodnot zánětlivých markerů nad uvedené meze a jsou přítomny známky infekce nebo hemodynamické zhoršení, měla by být zvážena okamžitá a agresivní antibiotická léčba jako u pacientů v septickém šoku.

### ***Patofyziologické aspekty zánětlivých markerů u kardiogenního šoku a jejich prognostická hodnota***

Vyhodnocení zánětlivé odpovědi pomocí biomarkerů u pacientů s akutním infarktem myokardu přináší i informace o fyziologické roli biomarkerů. Zánětlivá reakce koreluje s rozsahem infarktového ložiska. Nicméně zatímco u pacientů se STEMI léčenými konzervativně byla těsná korelace mezi hodnotou CRP a velikostí ložiska, u pacientů léčených úspěšnou primární PCI, variabilita CRP mohla být vysvětlena velikostí infarktového ložiska pouze z 9% [64]. Reperfuze u pacientů se STEMI vedla ke snížení maximálních hodnot CRP 20–250 mg/L na méně než 20% ve srovnání s pacienty léčenými konzervativně.

CRP aktivuje komplement klasickou cestou a pomáhá odstranit poškozené myokardiální buňky [65]. Nepřiměřeně vysoká zánětlivá reakce s excesivní produkcí CRP je provázena zvýšenou infiltrací poškozeného a okolního myokardu makrofágy, zvýšenou aktivitou metaloproteináz (MMP9) a aktivací komplementového systému, zvýšenou expresí chemotaktických molekul jako je například MCP-1 (monocyte chemoattractant protein), což vše vede k další extenzi poškození myokardu a dysfunkci levé komory a její remodelaci [66, 67]. Excesivní nadprodukce CRP může stimulovat jak kardiomyocyty, tak periferní krevní elementy a vést tak ke zvýšené tvorbě inducibilní NO-syntázy (iNOS) a tím nadprodukcí oxidu dusnatého (NO) [68], který ve fyziologickém množství má kardioprotektivní a vasodilatační efekt, ale vysoká koncentrace NO má negativně inotropní a cytotoxický efekt na kardiomyocyty a účastní se na vasodilataci, která může vést další progresi kardiogenního šoku [69].

Prokalcitonin je peptid, který je prekursorem hormonu kalcitoninu, ale jeho přesná fyziologická role v zánětlivé odpovědi je nejasná. Předpokládá se jeho role v metabolismu vápníku, ovlivnění cytokinů a modulaci syntézy NO a možný analgetický efekt [70]. PTX3 by mohl mít, na rozdíl od CRP, kardioprotektivní efekt. PTX3 se váže ke komponentě C1q a zabraňuje tím nechtěné a excesivní aktivaci komplementu [71]. Vazbou na P-selectin snižuje infiltraci neutrofilů do místa poškození myokardu [72] a vazbou na aktivované trombocyty snižuje prozánětlivý a protrombotický efekt u pacientů s IM [73]. V naší práci byly zvýšené hodnoty PTX3 spojeny se špatnou prognózou, nicméně se spíše zdá, že je to výsledek výrazné zánětlivé reakce, než že by PTX3 sám aktivně přispíval k tomuto negativnímu výsledku.

Presepsin je rozpustná forma subtype CD14 a jeho biologická role zatím nebyla plně odhalena [74].

Naše výsledky jsou konzistentní s výsledky publikovanými o prognostické hodnotě CRP, pentraxinu 3 a prokalcitoninu u pacientů s IM. Poprvé jsme demonstrovali, že prognostická hodnota biomarkerů u pacientů s akutním infarktem myokardu je významně závislá na času stanovení markeru. Jako nejvhodnější se nám u pacientů v kardiogenním šoku jevil čas  $\approx 12$  hod od přijetí do nemocnice a jako nejlepším prognostický marker PTX3. Protože se jednalo o malý soubor, prognostická hodnota biomarkeru nebyla hodnocena navíc k validovanému klinickému modelu (například TIMI nebo GRACE score).

**Limitace.** Jednalo se o relativně malou kohortu pacientů, studie byla monocentrická.

### **5.3. Diskuze – akutní poškození ledvin u STEMI a kardiogenního šoku a využití biomarkerů k jejich časné predikci**

Akutní poškození ledvin je relativně častou komplikací pacientů s akutním infarktem myokardu s incidencí 9,6 až 19% [75, 76] u hemodynamicky stabilních pacientů a až u 50% pacientů v kardiogenním šoku [77]. V našem souboru tvořeném pacienty se STEMI a pacienty v kardiogenním šoku byl výskyt akutního poškození ledvin 9,8%. Přestože se jedná často o přechodnou příhodu, je AKI spojena s dlouhodobě horšími výsledky a vyšší mortalitou. Podobně v našem souboru měli pacienti s AKI výrazně vyšší mortalitu (41,5%) ve srovnání s pacienty bez postižení ledvin (6,0%). Řada prací identifikovala klinické parametry, které jsou spojené s akutním poškozením ledvin u pacientů s infarktem myokardu. Patří sem hypotenze, nutnost použití IABK, srdeční selhání, zvýšená vstupní hladina kreatininu, anémie, diabetes mellitus, množství kontrastní látky, Thrombolysis in Myocardial infarction (TIMI) flow grade a funkce levé komory [75, 78]. Na základě těchto klinických parametrů byla vytvořena a validována řada skórovacích modelů k časné predikci rozvoje AKI, z nichž nejpožívanějším je tzv. Mehran skóre [78]. Nicméně prediktivní hodnota tohoto modelu je limitovaná, dle ROC analýzy byla plocha pod křivkou (AUC) podle validačního souboru originální práce pouze 0,67. V naší práci byla hodnota AUC pro Mehran skóre 0,766 se sensitivitou 0,646 a specificitou 0,787. Proto se řada autorů pokouší využít k časné predikci nové biomarkery, které by časněji mohly odrážet rozvoj poškození ledvin, například C-reaktivní protein (hodnota hs-CRP >9 mg/l byla nezávislým prediktorem AKI; OR 2,7; 95% CI: 1,39-5,29; p = 0,001) [79], adiponectin a cystatin C [80], BNP [81], NGAL [82] nebo KIM-1 (kidney injury molecu -1) [83].

V naší práci jsme naznačili, že na akutním poškození ledvin se u pacientů s akutním koronárním syndromem a kardiogenním šokem může podílet oxidativní stres, zánětlivá reakce a možná dysbalance oxidu dusnatého. Dle porovnání prediktivní hodnoty jednotlivých biomarkerů v porovnání s validovaným Mehran skóre je řada těchto biomarkerů srovnatelná, nicméně prognostickou hodnotu navíc k jednoduchému klinickému modelu prokázal pouze neopterin. Nový složený model z neopterinu a Mehran skóre signifikantně zvyšoval plochu pod křivkou (AUC = 0,830) podle testu De Long.

Zánětlivá reakce a oxidační stres by se mohly stát potenciálním terapeutickým cílem, který by mohl vést ke snížení rizika poškození ledvin a zlepšení prognózy zejména těch vysoce rizikových pacientů. Recentně byla publikována velmi zajímavá práce, která prokázala, že na zvířecím modelu ischemicko-reperfuzního poškození ledvin vedlo podání

antioxidačně a protizánětlivě působících peptidu nesfatinu-1 k významnému zlepšení funkce ledvin ve srovnání s kontrolou a redukcí histologicky identifikovanému ischemicko-reperfučnímu poškození ledvin. Zároveň došlo k poklesu malondialdehydu jako markeru oxidativního poškození a elevaci superoxide dismutázy a katalázy jako obranných mechanismů [84].

Recentně publikovaná pilotní studie využití hemodiafiltrace u pacientů s vysokým rizikem rozvojem akutního poškození ledvin po akutní koronarografii/PCI prokázala významnou redukcí roční mortality (10% v intervenované skupině vs 53% v neintervenované skupině). Hodnoceni byli pacienti s dysfunkcí levé komory ( $EF \leq 40\%$ ) a vstupně sníženou funkcí ledvin ( $eGFR \leq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ). Zlepšení predikce vysoce rizikových pacientů stran akutního poškození ledvin, založeném na kombinaci klinického modelu a biomarkeru, by zlepšilo výběr těch vysoce rizikových pacientů, kteří by mohli z léčby profitovat.

Při hodnocení časné predikce rozvoje poškození ledvin pomocí biomarkerů je třeba vzít v úvahu čas odběru. Pokud je vyhodnocen marker při přijetí, tedy před PCI, jedná se o hodnotu, kdy ještě nemusí dojít k významnému vzestupu vzhledem ke krátkému času od vzniku potíží (3-4 hodiny u pacientů se STEMI) a tato hodnota zároveň neodráží úspěšnost léčby a zátěž kontrastní látkou. Proto se nám jeví vhodnější analýza biomarkerů za 12 – 24 hod od přijetí.

Limitací práce je monocentrický charakter studie. Vyhodnocené biomarkery nebyly analyzovány u všech 665 pacientů. Nejedná se o čistě konsekutivní soubor pacientů, ale konsekutivní pacienti se STEMI byli spojeni s konsekutivními pacienty s kardiogenním šokem při akutním infarktu myokardu. Nebyly vyhodnoceny markery odebrané z moče, které sice mají vysoký potenciál k časné predikci poškození ledvin, nicméně v reálné klinické praxi je paušální hodnocení biomarkerů v moči obtížné, v našem souboru měla část pacientů, zejména těch vysoce rizikových, anurii a nepodařilo se nám získat vzorek k analýze. Výsledky vyšetření markerů v moči proto nejsou v práci uvedeny.

## 6. Závěr

Nejčastější příčinou kardiogenního šoku je akutní infarkt myokardu. K rozvoji kardiogenního šoku může přispět mimo těžké dysfunkce levé komory i rozvoj systémové zánětlivé odpovědi po rozsáhlém infarktu (SIRS), mechanická komplikace, poškození pravé komory a iatrogenní poškození nebo přednemocniční kardiopulmonální resuscitace.

Podle výsledků českého registru akutního srdečního selhání AHEAD network tvoří pacienti v kardiogenním šoku 12,54% všech hospitalizovaných pacientů pro akutní srdeční selhání. Medián věku těchto pacientů je 73,3 roků, celkem 75,73% těchto pacientů má v anamnéze ischemickou chorobu srdeční. V reálné klinické praxi prodělá 18,42% těchto pacientů mimonemocniční oběhovou zástavu s kardiopulmonální resuscitací. Medián ejekční frakce levé komory těchto pacientů je 30%. Akutní poškození ledvin má během hospitalizace 38,44% pacientů. Nejčastěji používaným lékem je u těchto pacientů noradrenalin a dobutamin, koronarografie je u těchto pacientů provedena nebo známa 78,88% pacientů, k následné revaskularizace je indikováno celkem 48,5%. Léčba pacientů za hospitalizace, ale při propuštění, je částečně závislá na věku pacientů. 30 denní mortalita těchto pacientů zůstává vysoká (60%), nicméně dlouhodobá prognóza pacientů propuštěných po třicátém dni je srovnatelná s mortalitou pacientů v plicním edému nebo pacientů s mírným srdečním selháním.

Výskyt infekčních komplikací u pacientů s akutním infarktem myokardu komplikovaným kardiogenním šokem je vysoký - 46,3%, ve skupině pacientů, kteří přežili  $\geq 24$  hod, byl dokonce 56,9%. Téměř polovina infekcí se projeví do 48 hod a nejčastějším typem je infekce respiračního traktu. Infekce významně prodlužuje trvání mechanické ventilace, ale pouze mírně v naší práci zvyšovala hospitalizační mortalitu. Kardiogenní šok u IM byl provázen silnou, ale vysoce variabilní zánětlivou reakcí, která však nedosahuje zánětlivé odpovědi u pacientů v septickém šoku. Extrémně vysoké hodnoty CRP, prokalcitoninu nebo presepsinu mohou napomoci v diagnostice septického šoku u těchto vysoce rizikových pacientů. Jako možným přínosným nástrojem k diagnostice infekce se u pacientů v kardiogenním šoku jeví opakované měření CRP. Kombinace dvou markerů, zřejmě CRP a presepsinu, by mohla být užitečnější při rozhodnutí o zahájení časné antibiotické terapie před získáním finálních výsledku mikrobiologické kultivace. Takováto strategie by měla být validována v prospektivní klinické studii.

Zánětlivá reakce a oxidační stres významně souvisejí u pacientů s akutním infarktem myokardu s poškozením ledvin a následně se zvýšenou mortalitou těchto pacientů. Neopterin stanovený za 24 hod se jeví jako nejvhodnější krevní biomarker, který by mohl zlepšit schopnost klinického modelu Mehran skóre k časné predikci akutního poškození ledvin u pacientů s akutním infarktem myokardu a kardiogenním šokem.

## Literatura

- [1] ŠEVČÍK Pavel, VÍTOVEC Jiří, ČERNÝ Vladimír. Šokové stavy. In: *Intenzivní medicína*. Galén, 2014, druhé vydání. ISBN 8072620428.
- [2] JIŘÍ PAŘENICA. Kardiogenní šok. *Kardiol rev.* 2011, roč. 2011, č. 13, s. 20 – 23.
- [3] REYNOLDS, Harmony R. a Judith S. HOCHMAN. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation* 2008, roč. 117, č. 5, s. 686–697.
- [4] TRIUMPH INVESTIGATORS, John H. ALEXANDER, Harmony R. REYNOLDS, Amanda L. STEBBINS, Vladimir DZAVIK, Robert A. HARRINGTON, Frans VAN DE WERF a Judith S. HOCHMAN. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA* 2007, roč. 297, č. 15, s. 1657–1666.
- [5] HAMM, Christian W, Jean-Pierre BASSAND, Stefan AGEWALL, Jeroen BAX, Eric BOERSMA, Hector BUENO, Pio CASO, Dariusz DUDEK, Stephan GIELEN, Kurt HUBER, Magnus OHMAN, Mark C PETRIE, Frank SONNTAG, Miguel Sousa UVA, Robert F STOREY, William WIJNS, Doron ZAHGER a ESC COMMITTEE FOR PRACTICE GUIDELINES. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2011, roč. 32, č. 23, s. 2999–3054.
- [6] HOCHMAN, J. S., C. E. BULLER, L. A. SLEEPER, J. BOLAND, V. DZAVIK, T. A. SANBORN, E. GODFREY, H. D. WHITE, J. LIM a T. LEJEMTEL. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *Journal of the American College of Cardiology*. 2000, roč. 36, č. 3 Suppl A, s. 1063–1070.
- [7] HAMM CW, Mollman H a BASSAND JP. Acute complications of ST-elevation myocardial infarction. In: *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2. edition. 2009, s. 587–590.
- [8] HAMM, Christian W, Jean-Pierre BASSAND, Stefan AGEWALL, Jeroen BAX, Eric BOERSMA, Hector BUENO, Pio CASO, Dariusz DUDEK, Stephan GIELEN, Kurt HUBER, Magnus OHMAN, Mark C PETRIE, Frank SONNTAG, Miguel Sousa UVA, Robert F STOREY, William WIJNS, Doron ZAHGER a ESC COMMITTEE FOR

- PRACTICE GUIDELINES. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2011, roč. 32, č. 23, s. 2999–3054.
- [9] VAN HERCK, Jozef L., Marc J. CLAEYS, Rudi DE PAEP, Paul L. VAN HERCK, Christiaan J. VRINTS a Philippe G. JORENS. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care* 2015.
- [10] WIDIMSKY, Petr, HLINOMAZ, Ota, JIRMÁŘ, KALA, Petr. Diagnostika a léčba akutního infarktu s elevacemi ST. Doporučení České kardiologické společnosti 2010. č. 51, s. 724–740.
- [11] BERISHA, S., A. KASTRATI, A. GODA a Y. POPA. Optimal value of filling pressure in the right side of the heart in acute right ventricular infarction. *British Heart Journal*. 1990, roč. 63, č. 2, s. 98–102.
- [12] OVERGAARD, Christopher B. a Vladimír DŽAVÍK. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation* 2008, roč. 118, č. 10, s. 1047–1056.
- [13] FERRARIO, M., A. POLI, M. PREVITALI, L. LANZARINI, R. FETIVEAU, P. DIOTALLEVI, A. MUSSINI a C. MONTEMARTINI. Hemodynamics of volume loading compared with dobutamine in severe right ventricular infarction. *The American Journal of Cardiology*. 1994, roč. 74, č. 4, s. 329–333.
- [14] ZEHENDER, M., W. KASPER, E. KAUDER, M. SCHÖNTHALER, A. GEIBEL, M. OLSCHESKI a H. JUST. Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 1993, roč. 328, č. 14, s. 981–988.
- [15] VAN DIEPEN, Sean, Harmony R. REYNOLDS, Amanda STEBBINS, Renato D. LOPES, Vladimír DŽAVÍK, Witold RUZYLLLO, Alexander GEPPERT, Petr WIDIMSKY, E. Magnus OHMAN, Joseph E. PARRILLO, Harold L. DAUERMAN, David A. BARAN, Judith S. HOCHMAN a John H. ALEXANDER. Incidence and outcomes associated with early heart failure pharmacotherapy in patients with ongoing cardiogenic shock. *Critical Care Medicine* 2014, roč. 42, č. 2, s. 281–288.
- [16] AUTHORS/TASK FORCE MEMBERS, Stephan WINDECKER, Philippe KOLH, Fernando ALFONSO, Jean-Philippe COLLET, Jochen CREMER, Volkmar FALK,



- Gerasimos FILIPPATOS, Christian HAMM, Stuart J. HEAD, Peter JÜNI, A. Pieter KAPPETEIN, Adnan KASTRATI, Juhani KNUUTI, Ulf LANDMESSER, Günther LAUFER, Franz-Josef NEUMANN, Dimitrios J. RICHTER, Patrick SCHAUERTE, Miguel SOUSA UVA, Giulio G. STEFANINI, David Paul TAGGART, Lucia TORRACCA, Marco VALGIMIGLI, William WIJNS a Adam WITKOWSKI. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal* 2014, roč. 35, č. 37, s. 2541–2619.
- [17] THYGESEN, Kristian, Joseph S. ALPERT, Allan S. JAFFE, Maarten L. SIMOONS, Bernard R. CHAITMAN, Harvey D. WHITE, JOINT ESC/ACCF/AHA/WHF TASK FORCE FOR THE UNIVERSAL DEFINITION OF MYOCARDIAL INFARCTION, Hugo A. KATUS, Bertil LINDAHL, David A. MORROW, Peter M. CLEMMENSEN, Per JOHANSON, Hanoch HOD, Richard UNDERWOOD, Jeroen J. BAX, Robert O. BONOW, Fausto PINTO, Raymond J. GIBBONS, Keith A. FOX, Dan ATAR, L. Kristin NEWBY, Marcello GALVANI, Christian W. HAMM, Barry F. URETSKY, Ph Gabriel STEG, William WIJNS, Jean-Pierre BASSAND, Phillippe MENASCHÉ, Jan RAVKILDE, E. Magnus OHMAN, Elliott M. ANTMAN, Lars C. WALLENTIN, Paul W. ARMSTRONG, Maarten L. SIMOONS, James L. JANUZZI, Markku S. NIEMINEN, Mihai GHEORGHIADÉ, Gerasimos FILIPPATOS, Russell V. LUEPKER, Stephen P. FORTMANN, Wayne D. ROSAMOND, Dan LEVY, David WOOD, Sidney C. SMITH, Dayi HU, José-Luis LOPEZ-SENDON, Rose Marie ROBERTSON, Douglas WEAVER, Michal TENDERA, Alfred A. BOVE, Alexander N. PARKHOMENKO, Elena J. VASILIEVA a Shanti MENDIS. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012, roč. 126, č. 16, s. 2020–2035.
- [18] TASK FORCE ON MYOCARDIAL REVASCULARIZATION OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) AND THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR CARDIO-THORACIC SURGERY (EACTS), EUROPEAN ASSOCIATION FOR PERCUTANEOUS CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS (EAPCI), Philippe KOLH, William WIJNS, Nicolas DANCHIN, Carlo DI MARIO, Volkmar FALK, Thierry FOLLIGUET, Scot GARG, Kurt HUBER, Stefan JAMES, Juhani KNUUTI, Jose LOPEZ-SENDON, Jean MARCO, Lorenzo MENICANTI, Miodrag OSTOJIC, Massimo F. PIEPOLI, Charles PIRLET, Jose L. POMAR, Nicolaus REIFART, Flavio

- L. RIBICHINI, Martin J. SCHALIJ, Paul SERGEANT, Patrick W. SERRUYS, Sigmund SILBER, Miguel SOUSA UVA a David TAGGART. Guidelines on myocardial revascularization. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2010, roč. 38 Suppl, s. S1–S52.
- [19] THIELE, Holger, Uwe ZEYMER, Franz-Josef NEUMANN, Mirosław FERENC, Hans-Georg OLBRICH, Jörg HAUSLEITER, Gert RICHARDT, Marcus HENNERSDORF, Klaus EMPEN, Georg FUERNAU, Steffen DESCH, Ingo EITEL, Rainer HAMBRECHT, Jörg FUHRMANN, Michael BÖHM, Henning EBELT, Steffen SCHNEIDER, Gerhard SCHULER, Karl WERDAN a IABP-SHOCK II TRIAL INVESTIGATORS. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *The New England Journal of Medicine* 2012, roč. 367, č. 14, s. 1287–1296.
- [20] THIELE, Holger, Uwe ZEYMER, Franz-Josef NEUMANN, Mirosław FERENC, Hans-Georg OLBRICH, Jörg HAUSLEITER, Antoinette DE WAHA, Gert RICHARDT, Marcus HENNERSDORF, Klaus EMPEN, Georg FUERNAU, Steffen DESCH, Ingo EITEL, Rainer HAMBRECHT, Bernward LAUER, Michael BÖHM, Henning EBELT, Steffen SCHNEIDER, Karl WERDAN, Gerhard SCHULER a INTRAAORTIC BALLOON PUMP IN CARDIOGENIC SHOCK II (IABP-SHOCK II) TRIAL INVESTIGATORS. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013, roč. 382, č. 9905, s. 1638–1645.
- [21] ROKYTA, R., OŠT'ÁDAL, P., KALA, P., BĚLOHLÁVEK, J., KRÜGER, A., PAŘENICA, J., JANOTA, T., HROMÁDKA, M., KOVÁRNÍK, T., HNÁTEK, T., JANSKÝ, P., VOJÁČEK, J. Intraaortální balonková kontrapulzace v kardiologické intenzivní péči - Konsenzus expertů. 2014, roč. 2014, č. 13, s. 155.
- [22] CHENG, Jin M., Corstiaan A. DEN UIL, Sanne E. HOEKS, Martin VAN DER ENT, Lucia S. D. JEWBALI, Ron T. VAN DOMBURG a Patrick W. SERRUYS. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *European Heart Journal* 2009, roč. 30, č. 17, s. 2102–2108.

- [23] WERDAN, Karl, Stephan GIELEN, Henning EBELT a Judith S. HOCHMAN. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *European Heart Journal* 2014, roč. 35, č. 3, s. 156–167.
- [24] DE BACKER, Daniel, Patrick BISTON, Jacques DEVRIENDT, Christian MADL, Didier CHOCHRAD, Cesar ALDECOA, Alexandre BRASSEUR, Pierre DEFRANCE, Philippe GOTTIGNIES a Jean-Louis VINCENT. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *New England Journal of Medicine* 2010, roč. 362, č. 9, s. 779–789
- [25] PIRRACCHIO, Romain, Jiri PARENICA, Matthieu RESCHE RIGON, Sylvie CHEVRET, Jindrich SPINAR, Jiri JARKOVSKY, Faiez ZANNAD, François ALLA, Alexandre MEBAZAA a GREAT NETWORK. The effectiveness of inodilators in reducing short term mortality among patient with severe cardiogenic shock: a propensity-based analysis. *PloS One* 2013, roč. 8, č. 8, s. e71659.
- [26] ROKYTA, Richard a Vratislav PECHMAN. The effects of Levosimendan on global haemodynamics in patients with cardiogenic shock. *Neuro Endocrinology Letters*. 2006, roč. 27, č. 1-2, s. 121–127.
- [27] MIKLÍK, Roman, PAŘENICA, Jiří, FELŠOCI, Marian Levosimendan v léčbě akutního srdečního selhání - zkušenosti z kardiologické kliniky. 2009, roč. 2009, č. 51, s. 507–512.
- [28] HOLT, Natalie F. a Kenneth L. HASPEL. Vasopressin: a review of therapeutic applications. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2010, roč. 24, č. 2, s. 330–347.
- [29] JOLLY, Sanjit, Gary NEWTON, Eric HORLICK, Peter H. SEIDELIN, Heather J. ROSS, Mansoor HUSAIN a Vladimir DZAVIK. Effect of vasopressin on hemodynamics in patients with refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 2005, roč. 96, č. 12, s. 1617–1620.
- [30] GIUGLIANO, Gregory R., Robert P. GIUGLIANO, C. Michael GIBSON a Richard E. KUNTZ. Meta-analysis of corticosteroid treatment in acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2003, roč. 91, č. 9, s. 1055–1059.
- [31] STEG, Philippe Gabriel, Omar H. DABBOUS, Laurent J. FELDMAN, Alain COHEN-SOLAL, Marie-Claude AUMONT, José LÓPEZ-SENDÓN, Andrzej BUDAJ, Robert J. GOLDBERG, Werner KLEIN, Frederick A. ANDERSON a GLOBAL REGISTRY OF ACUTE CORONARY EVENTS INVESTIGATORS. Determinants and prognostic

- impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004, roč. 109, č. 4, s. 494–499.
- [32] SPINAR, Jindrich, Jiri PARENICA, Jiri VITOVEC, Petr WIDIMSKY, Ales LINHART, Marian FEDORCO, Filip MALEK, Cestmír CIHALIK, Lenka SPINAROVÁ, Roman MIKLIK, Marian FELSOCI, Miroslav BAMBUCH, Ladislav DUSEK a Jiri JARKOVSKY. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. *Critical Care (London, England)* 2011, roč. 15, č. 6, s. R291.
- [33] AWAD, Hamza H., Frederick A. ANDERSON, Joel M. GORE, Shaun G. GOODMAN a Robert J. GOLDBERG. Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *American Heart Journal* 2012, roč. 163, č. 6, s. 963–971
- [34] SCIRICA, Benjamin M., Marc S. SABATINE, Petr JAROLIM, Sabina A. MURPHY, James L. DE LEMOS, Eugene BRAUNWALD a David A. MORROW. Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *European Heart Journal* 2011, roč. 32, č. 6, s. 697–705.
- [35] PIETILÄ, K., A. HARMOINEN, L. PÖYHÖNEN, M. KOSKINEN, J. HEIKKILA a R. RUOSTEENOJA. Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *British Heart Journal*. 1987, roč. 58, č. 3, s. 225–229.
- [36] KOHSAKA, Shun, Venu MENON, Kentaro IWATA, April LOWE, Lynn A. SLEEPER, Judith S. HOCHMAN a SHOCK INVESTIGATORS. Microbiological profile of septic complication in patients with cardiogenic shock following acute myocardial infarction (from the SHOCK study). *The American Journal of Cardiology* 2007, roč. 99, č. 6, s. 802–804.
- [37] KOHSAKA, Shun, Venu MENON, April M. LOWE, Michael LANGE, Vladimir DZAVIK, Lynn A. SLEEPER, Judith S. HOCHMAN a SHOCK INVESTIGATORS. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Archives of Internal Medicine* 2005, roč. 165, č. 14, s. 1643–1650.
- [38] BELLOMO, Rinaldo, Claudio RONCO, John A. KELLUM, Ravindra L. MEHTA, Paul PALEVSKY a ACUTE DIALYSIS QUALITY INITIATIVE WORKGROUP.

- Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care (London, England)* 2004, roč. 8, č. 4, s. R204–212.
- [39] MEHTA, Ravindra L., John A. KELLUM, Sudhir V. SHAH, Bruce A. MOLITORIS, Claudio RONCO, David G. WARNOCK, Adeera LEVIN a ACUTE KIDNEY INJURY NETWORK. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care (London, England)* 2007, roč. 11, č. 2, s. R31.
- [40] KELLUM, John A., Norbert LAMEIRE a KDIGO AKI GUIDELINE WORK GROUP. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical Care* 2013, roč. 17, č. 1, s. 204.
- [41] HELÁNOVÁ, Spinar, Felšoci JARKOVSKY a Pařenica MIKLIK. Kardiorenální syndrom u pacientů s akutním srdečním selháním. *Kardiologická revue* 2012, roč. 14, č. 4, s. 240-245.
- [42] ISMAIL, Yousif, Zaid KASMIKHA, Henry L. GREEN a Peter A. MCCULLOUGH. Cardio-renal syndrome type 1: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Seminars in Nephrology* 2012, roč. 32, č. 1, s. 18–25.
- [43] MARENZI, Giancarlo, Gianfranco MAZZOTTA, Francesco LONDRINO, Roberto GISTRI, Marco MOLTRASIO, Angelo CABIATI, Emilio ASSANELLI, Fabrizio VEGLIA a Giuseppe ROMBOLÀ. Post-Procedural Hemodiafiltration in Acute Coronary Syndrome Patients with Associated Renal and Cardiac Dysfunction Undergoing Urgent and Emergency Coronary Angiography. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2014. ISSN 1522-726X. Dostupné z: doi:10.1002/ccd.25694
- [44] BIOMARKERS DEFINITIONS WORKING GROUP. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2001, roč. 69, č. 3, s. 89–95.
- [45] NAZER, Babak, Kausik K. RAY, Sarah SLOAN, Benjamin SCIRICA, David A. MORROW, Christopher P. CANNON a Eugene BRAUNWALD. Prognostic utility of neopterin and risk of heart failure hospitalization after an acute coronary syndrome. *European Heart Journal* 2011, roč. 32, č. 11, s. 1390–1397.
- [46] VAN DEURSEN, Vincent M., Adrian F. HERNANDEZ, Amanda STEBBINS, Vic HASSELBLAD, Justin A. EZEKOWITZ, Robert M. CALIFF, Stephen S. GOTTLIEB,

- Christopher M. O'CONNOR, Randall C. STARLING, W. H. Wilson TANG, John J. MCMURRAY, Kenneth DICKSTEIN a Adriaan A. VOORS. Nesiritide, renal function, and associated outcomes during hospitalization for acute decompensated heart failure: results from the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF). *Circulation* 2014, roč. 130, č. 12, s. 958–965. ISSN 1524-4539.
- [47] NIEMINEN, Markku S., Michael BÖHM, Martin R. COWIE, Helmut DREXLER, Gerasimos S. FILIPPATOS, Guillaume JONDEAU, Yonathan HASIN, José LOPEZ-SENDON, Alexandre MEBAZAA, Marco METRA, Andrew RHODES, Karl SWEDBERG, Silvia G. PRIORI, Maria Angeles Alonso GARCIA, Jean-Jacques BLANC, Andrzej BUDAJ, Martin R. COWIE, Veronica DEAN, Jaap DECKERS, Enrique Fernandez BURGOS, John LEKAKIS, Bertil LINDAHL, Gianfranco MAZZOTTA, João MORAIS, Ali OTO, Otto A. SMISETH, Maria Angeles Alonso GARCIA, Kenneth DICKSTEIN, Anibal ALBUQUERQUE, Pedro CONTHE, Maria CRESPO-LEIRO, Roberto FERRARI, Ferenc FOLLATH, Antonello GAVAZZI, Uwe JANSSENS, Michel KOMAJDA, João MORAIS, Rui MORENO, Mervyn SINGER, Satish SINGH, Michal TENDERA, Kristian THYGESEN a ESC COMMITTE FOR PRACTICE GUIDELINE (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005, roč. 26, č. 4, s. 384–416.
- [48] VAN DE WERF, Frans, Jeroen BAX, Amadeo BETRIU, Carina BLOMSTROM-LUNDQVIST, Filippo CREA, Volkmar FALK, Gerasimos FILIPPATOS, Keith FOX, Kurt HUBER, Adnan KASTRATI, Annika ROSENGREN, P. Gabriel STEG, Marco TUBARO, Freek VERHEUGT, Franz WEIDINGER, Michael WEIS a ESC COMMITTEE FOR PRACTICE GUIDELINES (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2008, roč. 29, č. 23, s. 2909–2945.
- [49] LEVY, Mitchell M., Mitchell P. FINK, John C. MARSHALL, Edward ABRAHAM, Derek ANGUS, Deborah COOK, Jonathan COHEN, Steven M. OPAL, Jean-Louis VINCENT, Graham RAMSAY a SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001

- SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine* 2003, roč. 31, č. 4, s. 1250–1256.
- [50] GARNER, J. S., W. R. JARVIS, T. G. EMORI, T. C. HORAN a J. M. HUGHES. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *American Journal of Infection Control*. 1988, roč. 16, č. 3, s. 128–140.
- [51] MEHRAN, Roxana, Eve D. AYMONG, Eugenia NIKOLSKY, Zoran LASIC, Ioannis IAKOVOU, Martin FAHY, Gary S. MINTZ, Alexandra J. LANSKY, Jeffrey W. MOSES, Gregg W. STONE, Martin B. LEON a George DANGAS. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology* 2004, roč. 44, č. 7, s. 1393–1399.
- [52] GEPPERT, Alexander, Angela STEINER, Georg DELLE-KARTH, Gottfried HEINZ a Kurt HUBER. Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. *Intensive Care Medicine* 2003, roč. 29, č. 8, s. 1384–1389.
- [53] CAHILL, Elizabeth A., David L. TIRSCHWELL a Sandeep KHOT. An update in postcardiac arrest management and prognosis in the era of therapeutic hypothermia. *The Neurohospitalist* 2014, roč. 4, č. 3, s. 144–152.
- [54] GO, Alan S., Dariush MOZAFFARIAN, Véronique L. ROGER, Emelia J. BENJAMIN, Jarett D. BERRY, Michael J. BLAHA, Shifan DAI, Earl S. FORD, Caroline S. FOX, Sheila FRANCO, Heather J. FULLERTON, Cathleen GILLESPIE, Susan M. HAILPERN, John A. HEIT, Virginia J. HOWARD, Mark D. HUFFMAN, Suzanne E. JUDD, Brett M. KISSELA, Steven J. KITTNER, Daniel T. LACKLAND, Judith H. LICHTMAN, Lynda D. LISABETH, Rachel H. MACKEY, David J. MAGID, Gregory M. MARCUS, Ariane MARELLI, David B. MATCHAR, Darren K. MCGUIRE, Emile R. MOHLER, Claudia S. MOY, Michael E. MUSSOLINO, Robert W. NEUMAR, Graham NICHOL, Dilip K. PANDEY, Nina P. PAYNTER, Matthew J. REEVES, Paul D. SORLIE, Joel STEIN, Amytis TOWFIGHI, Tanya N. TURAN, Salim S. VIRANI, Nathan D. WONG, Daniel WOO, Melanie B. TURNER a AMERICAN HEART ASSOCIATION STATISTICS COMMITTEE AND STROKE STATISTICS SUBCOMMITTEE. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014, roč. 129, č. 3, s. e28–e292.

- [55] TERMAN, Samuel W., Theresa A. SHIELDS, Benjamin HUME a Robert SILBERGLEIT. The influence of age and chronic medical conditions on neurological outcomes in out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2015. Dostupné z: doi:10.1016/j.resuscitation.2015.01.006
- [56] MEBAZAA, Alexandre, John PARISSIS, Raphael PORCHER, Etienne GAYAT, Maria NIKOLAOU, Fabio Vilas BOAS, J. F. DELGADO a Ferenc FOLLATH. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Medicine* 2011, roč. 37, č. 2, s. 290–301.
- [57] ZANNAD, Faiez, Alexandre MEBAZAA, Yves JUILLIÈRE, Alain COHEN-SOLAL, Louis GUIZE, François ALLA, Pierre ROUGÉ, Patrick BLIN, Marie-Hélène BARLET, Laurence PAOLOZZI, Catherine VINCENT, Michel DESNOS, Kamran SAMII a EFICA INVESTIGATORS. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *European Journal of Heart Failure* 2006, roč. 8, č. 7, s. 697–705.
- [58] ALON, Danny, Gideon Y. STEIN, Roman KORENFELD a Shmuel FUCHS. Predictors and outcomes of infection-related hospital admissions of heart failure patients. *PloS One* 2013, roč. 8, č. 8, s. e72476. ISSN 1932-6203.
- [59] KOURAKI, Kleopatra, Steffen SCHNEIDER, Rainer UEBIS, Ulrich TEBBE, Hermann H. KLEIN, Uwe JANSSENS, Ralf ZAHN, Jochen SENGENS a Uwe ZEYMER. Characteristics and clinical outcome of 458 patients with acute myocardial infarction requiring mechanical ventilation. Results of the BEAT registry of the ALKK-study group. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society* 2011, roč. 100, č. 3, s. 235–239.
- [60] PERBET, Sébastien, Nicolas MONGARDON, Florence DUMAS, Cédric BRUEL, Virginie LEMIALE, Bruno MOURVILLIER, Pierre CARLI, Olivier VARENNE, Jean-Paul MIRA, Michel WOLFF a Alain CARIOU. Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011, roč. 184, č. 9, s. 1048–1054.
- [61] GEURTS, Marjolein, Malcolm R. MACLEOD, Rainer KOLLMAR, Philip H. C. KREMER a H. Bart VAN DER WORP. Therapeutic hypothermia and the risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine* 2014, roč. 42, č. 2, s. 231–242.



- [62] MELSEN, Wilhelmina G., Maroeska M. ROVERS, Mirelle KOEMAN a Marc J. M. BONTEN. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Critical Care Medicine* 2011, roč. 39, č. 12, s. 2736–2742.
- [63] SCHMIDT, Matthieu, Nicolas BRÉCHOT, Sarah HARIRI, Marguerite GUIGUET, Charles Edouard LUYT, Ralouka MAKRI, Pascal LEPRINCE, Jean-Louis TROUILLET, Alain PAVIE, Jean CHASTRE a Alain COMBES. Nosocomial Infections in Adult Cardiogenic Shock Patients Supported by Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Clinical Infectious Diseases* 2012, roč. 55, č. 12, s. 1633–1641
- [64] PIETILÄ, K., A. HARMOINEN, W. HERMENS, M. L. SIMOONS, F. VAN DE WERF a M. VERSTRAETE. Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarct patients with a closed versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. *European Heart Journal*. 1993, roč. 14, č. 7, s. 915–919.
- [65] LAGRAND, W. K., H. W. NIESSEN, G. J. WOLBINK, L. H. JASPARS, C. A. VISSER, F. W. VERHEUGT, C. J. MEIJER a C. E. HACK. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997, roč. 95, č. 1, s. 97–103.
- [66] GRISELLI, M., J. HERBERT, W. L. HUTCHINSON, K. M. TAYLOR, M. SOHAIL, T. KRAUSZ a M. B. PEPYS. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *The Journal of Experimental Medicine*. 1999, roč. 190, č. 12, s. 1733–1740.
- [67] TAKAHASHI, Toshiyuki, Toshihisa ANZAI, Hidehiro KANEKO, Yoshinori MANO, Atsushi ANZAI, Toshiyuki NAGAI, Takashi KOHNO, Yuichiro MAEKAWA, Tsutomu YOSHIKAWA, Keiichi FUKUDA a Satoshi OGAWA. Increased C-reactive protein expression exacerbates left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 2010, roč. 299, č. 6, s. H1795–1804.
- [68] IKEDA, Uichi, Yoshikazu MAEDA, Keiji YAMAMOTO a Kazuyuki SHIMADA. C-Reactive protein augments inducible nitric oxide synthase expression in cytokine-stimulated cardiac myocytes. *Cardiovascular Research*. 2002, roč. 56, č. 1, s. 86–92.
- [69] HOCHMAN, Judith S. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation* 2003, roč. 107, č. 24, s. 2998–3002.

- [70] MARUNA, P., K. NEDELNÍKOVÁ a R. GÜRLICH. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiological Research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*. 2000, roč. 49 Suppl 1, s. S57–61.
- [71] NAUTA, Alma J., Barbara BOTTAZZI, Alberto MANTOVANI, Giovanni SALVATORI, Uday KISHORE, Wilhelm J. SCHWAEBLE, Alexandre R. GINGRAS, Sotiria TZIMA, Fernando VIVANCO, Jesús EGIDO, Odette TIJSMA, Erik C. HACK, Mohamed R. DAHA a Anja ROOS. Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q. *European Journal of Immunology*. 2003, roč. 33, č. 2, s. 465–473.
- [72] DEBAN, Livija, Remo Castro RUSSO, Marina SIRONI, Federica MOALLI, Margherita SCANZIANI, Vanessa ZAMBELLI, Ivan CUCCOVILLO, Antonio BASTONE, Marco GOBBI, Sonia VALENTINO, Andrea DONI, Cecilia GARLANDA, Silvio DANESE, Giovanni SALVATORI, Marica SASSANO, Virgilio EVANGELISTA, Barbara ROSSI, Elena ZENARO, Gabriela CONSTANTIN, Carlo LAUDANNA, Barbara BOTTAZZI a Alberto MANTOVANI. Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3. *Nature Immunology* 2010, roč. 11, č. 4, s. 328–334.
- [73] MAUGERI, Norma, Patrizia ROVERE-QUERINI, Massimo SLAVICH, Giovanni COPPI, Andrea DONI, Barbara BOTTAZZI, Cecilia GARLANDA, Domenico CIANFLONE, Attilio MASERI, Alberto MANTOVANI a Angelo A. MANFREDI. Early and transient release of leukocyte pentraxin 3 during acute myocardial infarction. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 2011, roč. 187, č. 2, s. 970–979.
- [74] REY NORES, J. E., A. BENSUSSAN, N. VITA, F. STELTER, M. A. ARIAS, M. JONES, S. LEFORT, L. K. BORYSIEWICZ, P. FERRARA a M. O. LABÉTA. Soluble CD14 acts as a negative regulator of human T cell activation and function. *European Journal of Immunology*. 1999, roč. 29, č. 1, s. 265–276.
- [75] HSIAO, Ping-Gune, Chien-An HSIEH, Chun-Fu YEH, Hsueh-Hua WU, Tzu-Fang SHIU, Yung-Chang CHEN a Pao-Hsien CHU. Early prediction of acute kidney injury in patients with acute myocardial injury. *Journal of Critical Care* 2012, roč. 27, č. 5, s. 525.e1–7.
- [76] GOLDBERG, Alexander, Elena KOGAN, Haim HAMMERMAN, Walter MARKIEWICZ a Doron ARONSON. The impact of transient and persistent acute kidney injury on long-term outcomes after acute myocardial infarction. *Kidney International* 2009, roč. 76, č. 8, s. 900–906.

- [77] MARENZI, Giancarlo, Emilio ASSANELLI, Jeness CAMPODONICO, Monica DE METRIO, Gianfranco LAURI, Ivana MARANA, Marco MOLTRASIO, Mara RUBINO, Fabrizio VEGLIA, Piero MONTORSI a Antonio L. BARTORELLI. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. *Critical Care Medicine* 2010, roč. 38, č. 2, s. 438–444.
- [78] MEHRAN, Roxana, Eve D. AYMONG, Eugenia NIKOLSKY, Zoran LASIC, Ioannis IAKOVOU, Martin FAHY, Gary S. MINTZ, Alexandra J. LANSKY, Jeffrey W. MOSES, Gregg W. STONE, Martin B. LEON a George DANGAS. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology* 2004, roč. 44, č. 7, s. 1393–1399
- [79] SHACHAM, Yacov, Eran LESHEM-RUBINOW, Arie STEINVIL, Gad KEREN, Arie ROTH a Yaron ARBEL. High sensitive C-reactive protein and the risk of acute kidney injury among ST elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous intervention. *Clinical and Experimental Nephrology* 2014. ISSN 1437-7799. Dostupné z: doi:10.1007/s10157-014-1071-1
- [80] GUERCHICOFF, Alejandra, Gregg W. STONE, Roxana MEHRAN, Ke XU, Dru NICHOLS, Bimmer E. CLAESSEN, Giulio GUAGLIUMI, Bernhard WITZENBICHLER, José P. S. HENRIQUES a George D. DANGAS. Analysis of biomarkers for risk of acute kidney injury after primary angioplasty for acute st-segment elevation myocardial infarction: Results of the HORIZONS-AMI trial. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2014. ISSN 1522-726X. Dostupné z: doi:10.1002/ccd.25620
- [81] JARAI, Rudolf, George DANGAS, Kurt HUBER, Ke XU, Bruce R. BRODIE, Bernhard WITZENBICHLER, D. Christopher METZGER, Peter W. RADKE, Jennifer YU, Bimmer E. CLAESSEN, Philippe GENEREUX, Roxana MEHRAN a Gregg W. STONE. B-type natriuretic peptide and risk of contrast-induced acute kidney injury in acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a substudy from the HORIZONS-AMI trial. *Circulation. Cardiovascular Interventions* 2012, roč. 5, č. 6, s. 813–820.
- [82] LINDBERG, Søren, Sune H PEDERSEN, Rasmus MOGELVANG, Jan Skov JENSEN, Allan FLYVBJERG, Søren GALATIUS a Nils E MAGNUSSON. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

treated with primary percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2012, roč. 60, č. 4, s. 339–345.

- [83] TORREGROSA, Isidro, Carmina MONTOLIU, Amparo URIOS, María Jesús ANDRÉS-COSTA, Carla GIMÉNEZ-GARZÓ, Isabel JUAN, María Jesús PUCHADES, María Luisa BLASCO, Arturo CARRATALÁ, Rafael SANJUÁN a Alfonso MIGUEL. Urinary KIM-1, NGAL and L-FABP for the diagnosis of AKI in patients with acute coronary syndrome or heart failure undergoing coronary angiography. *Heart and Vessels* 2014. ISSN 1615-2573. Dostupné z: doi:10.1007/s00380-014-0538-z
- [84] JIANG, Guanjun, Min WANG, Lei WANG, Hui CHEN, Zhiyuan CHEN, Jia GUO, Xiaodong WENG a Xiuheng LIU. The protective effect of nesfatin-1 against renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Renal Failure* 2015, s. 1–8. ISSN 1525-6049. Dostupné z: doi:10.3109/0886022X.2015.1015426