



Původní sdělení | Original research article

Prognostický význam cystatinu C ve vztahu k dalším ukazatelům renálních funkcí v hodnocení hospitalizační mortality a závažných nežádoucích kardiálních příhod u pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací úseku ST léčených primární perkutánní koronární intervencí

(Prognostic value of cystatin C in relation to other markers of renal function in early prediction of hospital mortality and major cardiac adverse events in patients with ST elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention)

Jan Přeček^a, Martin Hutýra^a, Martin Sněhota^b, Jiří Jarkovský^c, Tomáš Adam^d,
Miloslav Špaček^a, Štěpán Hudec^a, Miloš Táborský^a

^a I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

^b Ústav lékařské biofyziky, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc, Česká republika

^c Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

^d Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 11. 6. 2017

Přepřacován: 30. 10. 2017

Přijat: 2. 11. 2017

Dostupný online: 6. 12. 2017

Klíčová slova:

Cystatin C

Infarkt myokardu s elevací úseku ST

Hospitalizační mortalita

Skóre GRACE

Závažné nežádoucí kardiální příhody

SOUHRN

Úvod: Cystatin C je považován za prognostický marker kardiovaskulárních onemocnění. Cílem této prospektivní práce bylo zhodnotit přínos hodnocení cystatinu C v prognostické stratifikaci k predikci nemocniční mortality a závažných nežádoucích kardiálních příhod (major cardiac adverse events, MACE) u pacientů s infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI) a porovnat význam cystatinu C s dalšími ukazateli renálních funkcí a skóre GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events).

Metody: Do prospektivní studie bylo zařazeno 659 konsekutivních pacientů (479 mužů, průměrný věk 65 let) s akutním infarktem myokardu s elevací úseku ST léčených primární perkutánní koronární intervencí (PCI). Při přijetí byl proveden standardní laboratorní odběr zahrnující cystatin C, troponin T, N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP), další biomarkery renálních funkcí. Schopnost cystatinu C, dalších biomarkerů a skóre GRACE predikovat nemocniční mortalitu a MACE (rekurence akutního koronárního syndromu, iktus, in-stent trombóza, mortalita) byla hodnocena pomocí c-statistiky.

Výsledky: Nemocniční mortalita dosáhla 4 % (n = 26), výskyt MACE pak 6,8 % (n = 45). Vstupní hodnota cystatinu C, kreatininu, urey, glomerulární filtrace, troponinu T, NT-proBNP a GRACE byla shledána jako nezávislý prognostický faktor.

Sérová koncentrace cystatinu C a hodnota skóre GRACE byla signifikantně vyšší u zemřelých ($1,65 \pm 0,91$ vs. $0,97 \pm 0,41$ mg/ml; $p < 0,001$, resp. 138 ± 43 vs. 99 ± 31 ; $p < 0,001$). Hodnota plochy pod křivkou (area under the curve, AUC) pro predikci mortality a MACE pro cystatin C a skóre GRACE byla 0,83 a 0,88, respektive 0,66 a 0,72 (vše $p < 0,001$) s optimální hraniční hodnotou 1,3 mg/ml pro cystatin C a 136 pro skóre GRACE.

Hodnota cystatinu C nad mez 1,30 mg/l byla asociována s nejvyšším adjustovaným poměrem šancí (odds ratio, OR) 3,85 (95% interval spolehlivosti 2,36–6,38; $p < 0,001$) pro nemocniční mortalitu (senzitivita 77 %,

Adresa: Doc. MUDr. Martin Hutýra, Ph.D., I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: martinhutyra@seznam.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.11.005

specifická 86 %). Kombinace cystatinu C a skóre GRACE nevedla k dalšímu signifikantnímu zlepšení rizikové stratifikace (OR 1,05; 95% interval spolehlivosti 1,04–1,07; $p < 0,001$).

Závěr: Cystatin C byl potvrzen jako prediktor časného výsledku srovnatelný se skóre GRACE u pacientů se STEMI.

© 2017, ČKS. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Introduction: Cystatin C has been implicated as a prognostic marker in cardiovascular diseases. The aim of prospective study was to evaluate the benefits of measuring cystatin C for prognostic stratification to predict hospital mortality and the rates of major cardiac adverse events (MACE) in ST elevation myocardial infarction (STEMI) patients and to compare cystatin C to other markers of renal function and Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score.

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

Results: All-cause hospital mortality and MACE occurrence were 4% ($n = 26$), resp. 6.8% ($n = 45$). Cystatin C, creatinine, urea, glomerular filtration rate, troponin T, NT-proBNP and GRACE on admission were identified as significant prognostic risk markers.

Serum cystatin C level and GRACE score were significantly higher in non-survivors (1.65 ± 0.91 vs. 0.97 ± 0.41 mg/mL; $p < 0.001$, resp. 138 ± 43 vs. 99 ± 31 ; $p < 0.001$). The area under the curve (AUC) values for mortality and MACE rate prediction for cystatin C and GRACE score were 0.83 and 0.88, respectively 0.66 and 0.72 (all $p < 0.001$) with optimal cut-off values of 1.3 mg/mL for cystatin C and 136 for GRACE score.

Cystatin C above cut-off > 1.30 mg/L was associated with the highest adjusted odds ratio (OR) 3.85 (95% confidence interval 2.36–6.38; $p < 0.001$), and predicted in-hospital mortality with 77% sensitivity and 86% specificity. The addition of cystatin C to the GRACE score (OR 1.05, 95% confidence interval 1.04–1.07; $p < 0.001$) was not significantly associated with improved risk stratification.

Conclusions: Cystatin C is a predictor of early outcome comparable with the GRACE score in patients with STEMI.

Keywords:

Cystatin C

GRACE score

Hospital mortality

Major adverse cardiac events

ST elevation myocardial infarction

Úvod

Prognóza pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací úseku ST (STEMI) je variabilní a je determinována celou řadou faktorů. Včasné rozlišení pacientů s vysokým rizikem komplikací a také na druhé straně spektra pacientů s nízkým rizikem, s velmi dobrou prognózou je klíčové pro volbu adekvátní terapie a má také nezanedbatelné socioekonomické konsekvence. V rizikové stratifikaci pacientů se STEMI lze využít celou řadu prediktorů, včetně hodnocení biomarkerů.

Jedním z prognostických faktorů celé řady kardiovaskulárních onemocnění je vstupní úroveň renálních funkcí. Pacienti se sníženou úrovní glomerulární filtrace mají větší riziko vzniku akutního infarktu myokardu, rovněž přítomnost chronického onemocnění ledvin je spojena s vyšší mortalitou a rozvojem komplikací v rámci STEMI [1]. Intenzivně studovaným biomarkerem renálních funkcí je cystatin C. Je oceňován zejména pro větší přesnost v hodnocení glomerulární filtrace oproti kreatininu a také pro schopnost nezávisle predikovat celkovou mortalitu i mortalitu z kardiovaskulárních příčin u mnoha kardiovaskulárních onemocnění, a to i v nepřítomnosti významnějšího chronického onemocnění ledvin [2].

Cílem této prospektivní práce bylo zhodnotit prognostickou váhu cystatinu C ve vztahu k nemocniční mortalitě a přítomnosti závažných nežádoucích kardiálních příhod (MACE) u populace pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací úseku ST a porovnat přínos cystatinu C s dalšími biomarkery funkcí ledvin a také skóre GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events).

Soubor a metodika

Práce byla koncipována jako prospektivní observační studie, do které byli zařazeni všichni pacienti hospitalizovaní pro STEMI na jednotce intenzivní péče terciárního centra univerzitní nemocnice. U pacientů byla sledována hospitalizační mortalita a výskyt MACE za hospitalizace.

Do studie bylo zařazeno 659 pacientů s akutním STEMI léčených primární perkutánní koronární intervencí (PCI) v období od ledna 2012 do prosince 2013. Diagnóza STEMI byla stanovena na základě symptomů konzistentních s diagnózou infarktu myokardu ve spojení s charakteristickými elektrokardiografickými (EKG) změnami, tedy elevací úseku ST nebo novou blokádou levého Tawarova raménka a detekcí vzestupu a/nebo poklesu hodnot vysoce senzitivního troponinu T s alespoň jednou hodnotou vyšší, než je hraniční hodnota 14 ng/l.

U všech pacientů byl zaznamenán typ provedené PCI (culprit léze). Standardní farmakoterapie (inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu [ACEI], beta-blokátory, vysoce dávkovaný statin a duální protidestičková léčba) byla zahájena co nejdříve. Pacienti byli léčeni podle aktuálních doporučených postupů pro léčbu akutního STEMI [3]. Výskyt akutního srdečního selhání byl hodnocen podle klinických známek při přijetí k hospitalizaci a/nebo v průběhu hospitalizace (Killipova třída I–IV).

Všichni pacienti vstupně absolvovali: 1. transthorakální echokardiografii zaměřenou na morfologii a funkci levé komory srdeční; 2. laboratorní odběr specifických kardiálních a renálních biomarkerů; 3. kalkulaci skóre GRACE [4].

Echokardiografie

Transthorakální echokardiografie (TTE) byla provedena první den hospitalizace přístrojem Vivid 7 (GE Healthcare Technologies, Waukesha, WI, USA) se sondou M3S (2–5 MHz). Vyšetření bylo zaměřeno na kvantifikaci morfologie levé komory srdeční a hodnocení její regionální a globální systolické funkce při přijetí k hospitalizaci.

Detailní hodnocení bylo realizováno offline v programu Echopac 7 Option (verze BT 10.0.0) nezávisle dvěma vyšetřujícími, pro něž byly zaslepeny výsledky dalších vyšetření.

Laboratorní vyšetření

Všechny laboratorní analýzy byly provedeny v certifikované laboratoři naší nemocnice s využitím systému modulárního analyzátoru Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Mannheim, Německo). Odběr venózní krve pro analýzu cystatinu C a standardních biochemických a hematologických vyšetření byl proveden bezprostředně po přijetí k hospitalizaci.

Vzorky pro hodnocení cystatinu C byly centrifugovány během 10 min v chlazené centrifuze, plazma a sérum byly skladovány při teplotě -80°C . Koncentrace troponinu T byla analyzována při přijetí a dále v čase 24 h po počátku bolesti na hrudi.

Cystatin C byl stanoven pomocí částicové imunoturbidimetrie (Cobas 8000, modul c502, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo). Urea a kreatinin byly stanoveny absorpční spektrofotometrií (Cobas 8000, modul c702, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo). Glomerulární filtrace z kreatininu byla vypočítána pomocí rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) a z cystatinu použitím Grubbovy rovnice vztažené k „ideální“ hodnotě tělesného povrchu $1,73\text{ m}^2$.

Sérové koncentrace N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu N (NT-proBNP) byly stanovovány elektrochemiluminiscenční imunoanalýzou (Elecsys proBNP gen 2, Cobas 8000, modul e602, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo). Dolní mez detekce byla na úrovni 5 ng/l , intra-assay variační koeficient $< 1,8\%$, inter-assay variační koeficient $< 3,1\%$.

Vysocí senzitivní troponin T (hs-cTnT) byl stanoven za použití elektrochemiluminiscenční imunoanalýzy (Elecsys Troponin T, Cobas 8000, modul e602, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo). Dolní mez detekce byla 5 ng/l , variační koeficient při 13 ng/l byl 10% , intra-assay variační koeficient $< 4,8\%$ a inter-assay variační koeficient $< 5,2\%$. Horní hranice referenční meze byla stanovena na 14 ng/l .

Statistická analýza

Pro popis souboru byla využita standardní deskriptivní statistika – absolutní a relativní četnost pro kategoriální proměnné, pro spojitě proměnné byl určen medián s 5. a 95. percentilem. Pomocí Shapirova-Wilkova testu normality bylo prokázáno, že většina veličin nemá normální distribuci, proto byly pro zpracování použity neparametrické metody.

Statistická signifikance rozdílů mezi podskupinami byla testována použitím Mannova-Whitneyho testu pro spojitě proměnné. Dále byl pro srovnání rozdílů mezi kategoriemi (nemocniční mortalita, MACE) použit Fisherův exaktní test s Bonferroniho korekcí signifikance.

Pro identifikaci optimální hraniční hodnoty pro rozlišovací oblast kvantitativních a kategoriálních veličin byla použita analýza ROC (receiver operating curve). Výsledek analýzy ROC byl popsán kvantitativně jako plocha pod křivkou (area under the curve, AUC), 95% interval spolehlivosti a dále byla pro optimální hraniční hodnoty podle analýzy ROC vypočtena hodnota senzitivity a specifity.

Analýza logistické regrese byla použita ke stanovení rizikových faktorů pro hospitalizační mortalitu a výskyt MACE. Všechny testy byly provedeny na hladině významnosti $\alpha = 0,05$.

Ke statistickému zpracování dat byl využit statistický software IBM SPSS 22 pro Windows (Release 22.0.0, IBM Corporation 2013) a R 3.0.2 (R Development Core Team, 2014).

Etické aspekty práce

Studie probíhala v souladu s Helsinskou deklarací z roku 1975 (podle revizí v letech 2004 a 2008). Studie byla schválena lokální etickou komisí naší nemocnice. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas před zařazením do studie.

Výsledky

Vstupní charakteristika souboru

Do této prospektivní práce bylo zařazeno 659 pacientů (479 mužů, průměrný věk $65,0$ roku) s diagnózou akutního infarktu myokardu s elevací úseku ST. Vstupní popisná charakteristika souboru zahrnující demografické, echokardiografické a laboratorní vstupní údaje je uvedena v tabulce 1.

U podstatné části pacientů byly přítomny rizikové faktory aterosklerózy, v nejvyšší míře arteriální hypertenze u 405 pacientů ($61,5\%$), následována aktivním kuřáctvím u 234 ($35,5\%$) pacientů.

Koronární angiografie byla provedena u všech pacientů, v případě 617 ($93,6\%$) pacientů následovalo provedení perkutánní koronární intervence (PCI). Perkutánní koronární intervence nebyla provedena u 42 ($6,4\%$) pacientů, kteří byli asymptomatictí, klinicky stabilní, více než 24 h od počátku symptomů, se zcela uzavřenou infarktovou koronární tepnou a/nebo pokud nebyla příznivá anatomie infarktové tepny pro PCI, trombolýzu nebo chirurgickou revaskularizaci.

Na základě nemocniční mortality byl celý soubor pacientů ($n = 659$) rozdělen na podskupiny: zemřelí za hospitalizace ($n = 26$) vs. přeživší hospitalizaci ($n = 633$) a dále podle výskytu MACE – MACE přítomno ($n = 45$) vs. nepřítomno ($n = 614$).

Predikce nemocniční mortality

Během hospitalizace zemřelo 26 pacientů (4%). V tabulce 2 je uvedeno rozdělení do tercilů podle hodnot cystatinu C ve vztahu ke vstupní charakteristice pacientů, laboratorním biomarkerům a také k výskytu cílových ukazatelů.

Sérová koncentrace cystatinu C a skóre GRACE byly signifikantně vyšší ve skupině zemřelých za hospitalizace oproti přeživším pacientům ($1,65 \pm 0,91$ vs. $0,97 \pm 0,1\text{ mg/l}$; resp. 138 ± 43 vs. $99 \pm 31\text{ mg/ml}$; $p < 0,001$). Ve skupině přeživších a zemřelých za hospitalizace byly nalezeny

Tabulka 1 – Charakteristika souboru pacientů (n = 659)

	N (%) / průměr (směrodatná odchylka); medián (5.–95. percentil)
Vstupní parametry	
Pohlaví	
Muži	479 (72,7 %)
Ženy	180 (27,3 %)
Věk (roky)	65,0 (12,5); 65,0 (44,0–86,0)
Přední STEMI	311 (47,2 %)
Primární PCI	617 (93,6 %)
Anamnéza ischemické choroby srdeční	115 (17,5 %)
Arteriální hypertenze	405 (61,5 %)
Diabetes mellitus 2. typu	164 (24,9 %)
Kuřáctví	
Nekuřák	311 (49,9 %)
Aktivní kuřák	234 (37,6 %)
Kuřák v minulosti	78 (12,5 %)
Biomarkery funkcí ledvin	
Urea (mmol/l)	6,7 (3,6); 5,8 (3,4–12,7)
Kreatinin (μmol/l)	86,0 (45,7); 76,0 (52,0–148,0)
Cystatin C (mg/l)	1,0 (0,5); 0,9 (0,6–1,7)
GF – z cystatinu C (ml/min/1,73 m ²)	1,6 (0,9); 1,5 (0,5–2,8)
GF – z kreatininu podle MDRD (ml/min/1,73 m ²)	1,3 (0,4); 1,4 (0,6–1,9)
Prognostické markery	
Troponin T (ng/l)	3 900 (4 000); 2 600 (1 000–10 000)
NT-proBNP (ng/l)	2 772,8 (5 486,1); 982,7 (88,8–10 227,0)
EFLK (%)	44,7 (9,5); 45,0 (38,5–50,9)
Killipova klasifikace	
I	582 (88,3 %)
II	42 (6,4 %)
III	21 (3,2 %)
IV	14 (2,1 %)
Skóre GRACE	111,6 (29,4); 108,9 (69,8–159,5)
Cílové ukazatele	
Nemocniční mortalita	
Ne	632 (96,0 %)
Ano	26 (4,0 %)
Závažné nežádoucí kardiální příhody	
Ne	614 (93,2 %)
Ano	45 (6,8 %)

Četnost a procento pro kategoriální parametry; průměr/medián (5.–95. percentil) pro spojité parametry.

CRP – C-reaktivní protein; EFLK – ejekční frakce levé komory; GF – glomerulární filtrace; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; PCI – perkutánní koronární intervence; skóre GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST.

statisticky signifikantní rozdíly v glomerulární filtraci vypočtené z cystatinu C a kreatininu pomocí rovnice MDRD ($1,65 \pm 1,17$ vs. $0,73 \pm 0,38$, resp. $1,34 \pm 0,36$ vs. $0,83 \pm 0,38$ ml/s/1,73 m²; $p < 0,0001$).

Hodnota cystatinu C korelovala statisticky signifikantně se vstupní úrovní srdečního selhání vyjádřenou Killipovou klasifikací ($r = 0,298$; $p < 0,05$) a také vstupní hodnotou NT-proBNP ($r = 0,427$; $p < 0,05$).

V analýze logistické regrese byla potvrzena pozice cystatinu C (poměr šancí [odds ratio, OR] 3,85; 95% interval spolehlivosti (CI) 2,36–6,28, $p < 0,001$) jako nezávislého prognostického faktoru nemocniční mortality s nejsilnější prognostickou vahou ze všech sledovaných laboratorních biomarkerů. Vícerozměrný model logistické regrese potvrdil cystatin C a skóre GRACE jako nezávislé prognostické faktory nemocniční mortality.

Výsledky logistické regrese a analýzy ROC pro biomarkery renálních funkcí a kardiomarkery v predikci nemocniční mortality včetně optimálních hraničních hodnot a OR jsou uvedeny na obr. 1 a 2.

Přidání cystatinu C ke skóre GRACE nezlepšilo prediktivní schopnost ve srovnání se skóre GRACE samotným.

Predikce výskytu závažných nežádoucích kardiálních příhod

U 45 pacientů (6,8 %) došlo během hospitalizace k rozvoji závažné nežádoucí kardiální příhody (MACE).

U 26 pacientů (4 %) došlo k úmrtí, devět pacientů (1,3 %) prodělalou rekurenci akutního koronárního syndromu (in-stent trombóza byla pozorována u dvou pacientů) a u deseti pacientů (1,5 %) proběhla cévní mozková příhoda (CMP). U těchto pacientů byla CMP hodnocena mediánem skóre NIHSS 4 body (rozsah 2–21) a u 5 pacientů (50 %) z nich proběhl iktus v přední cirkulaci.

Výsledky logistické regrese a analýzy ROC v predikci MACE, včetně optimálních hraničních hodnot a OR jsou uvedeny v tabulce 3.

Ve vícerozměrném modelu logistické regrese bylo jako nezávislý prognostický faktor rozvoje MACE identifikováno pouze zvýšení NT-proBNP o 100 ng/l (OR 1,006; 95% CI 1,002–1,011; $p = 0,005$) a skóre GRACE (OR 1,752; 95% CI 1,233–2,489; $p = 0,002$).

Přidání cystatinu C nebo dalšího kardiomarkery ke skóre GRACE nezlepšilo prediktivní schopnost ve srovnání se samotným skóre GRACE.

Diskuse

Základní výsledky prezentované práce provedené v jednom centru lze shrnout takto: 1. pacienti s vyšší hodnotou cystatinu C jsou vyššího věku, s větším rozsahem srdečního infarktu, nižší ejekční frakcí levé komory a závažnějším srdečním selháním podle Killipovy klasifikace; 2. vyšší hodnota cystatinu C je spojena se signifikantně vyšším výskytem úmrtí a také závažných nežádoucích kardiálních příhod (MACE) za hospitalizace; 3. po adjustaci na další spolupůsobící faktory byla hodnota cystatinu C $> 1,30$ mg/l asociována s největším rizikem nežádoucích příhod a byla identifikována jako nezávislý prediktor nemocniční mortality.

Cystatin C je sérový peptid (120 aminokyselin, molekulová hmotnost 13 kDa), který plní funkci inhibitoru cystei-

Tabulka 2 – Vstupní charakteristika pacientů, laboratorní biomarkery a výskyt cílových ukazatelů podle rozdělení do tercilů hodnot cystatinu C

	≤ 0,8 mg/l (n = 231)	0,8–1,0 mg/l (n = 213)	> 1,0 mg/l (n = 215)	Hodnota p
Vstupní parametry				
Pohlaví				
Muži	181 (78,4 %)	153 (71,8 %)	145 (67,4 %)	0,032
Ženy	50 (21,6 %)	60 (28,2 %)	70 (32,6 %)	
Věk (roky)	58,0 (40,0–76,0)	65,0 (47,0–84,0)	72,0 (49,0–88,0)	< 0,001
Kuřáctví	90 (41,1 %)	101 (50,2 %)	120 (59,1 %)	< 0,001
Nekuřák	105 (47,9 %)	75 (37,3 %)	54 (26,6 %)	
Aktivní kuřák	24 (11,0 %)	25 (12,4 %)	29 (14,3 %)	
Kuřák v minulosti				
Biomarkery funkcí ledvin				
Urea (mmol/l)	5,0 (3,0–8,0)	5,8 (3,7–9,2)	7,7 (4,2–19,6)	< 0,001
Kreatinin (μmol/l)	68,0 (48,0–91,0)	74,0 (56,0–100,0)	99,0 (69,0–215,0)	< 0,001
Cystatin C (mg/l)	0,7 (0,4–0,8)	0,9 (0,8–1,0)	1,2 (1,0–2,8)	–
GF – z cystatinu C (ml/min/1,73 m ²)		1,5 (1,4–1,9)	1,0 (0,2–1,4)	< 0,001
GF – z kreatininu podle MDRD (ml/min/1,73 m ²)		1,4 (1,0–1,8)	1,0 (0,4–1,5)	< 0,001
Prognostické markery				
Troponin T (ng/l)	2 700 (2 000–1 000)	2 200 (1 000–10 000)	3 400 (1 000–10 000)	0,036
NT-proBNP (ng/l)	523,9 (65,0–3 456,5)	1007,0 (118,2–7 799,0)	2249,0 (158,8–35 000,0)	< 0,001
Ejekční frakce levé komory (%)	55,0 (48,0–60,0)	47,0 (38,0–50,0)	37,0 (28,5–40,5)	< 0,001
Killipova klasifikace				< 0,001
1	226 (97,8 %)	187 (87,8 %)	169 (78,6 %)	
2	4 (1,7 %)	16 (7,5 %)	22 (10,2 %)	
3	1 (0,4 %)	8 (3,8 %)	12 (5,6 %)	
4	0 (0,0 %)	2 (0,9 %)	12 (5,6 %)	
Skóre GRACE	97,1 (62,3–134,8)	110,0 (71,8–154,0)	126,2 (81,5–205,0)	< 0,001
Cílové ukazatele				
Nemocniční mortalita	2 (0,9 %)	3 (1,4 %)	21 (9,8 %)	< 0,001
Závažné nežádoucí kardiální příhody	11 (4,8 %)	10 (4,7 %)	24 (11,2 %)	< 0,001

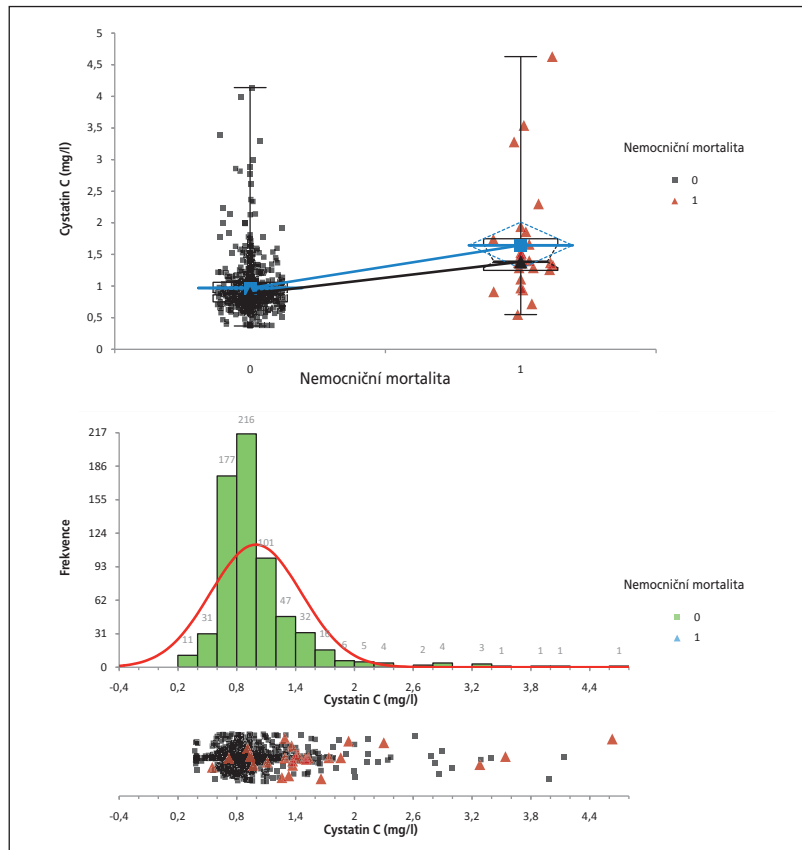
Četnost a procento pro kategoriální parametry; průměr/medián (5.–95. percentil) pro spojité parametry. Tučně jsou zvýrazněny hodnoty p na úrovni statistické významnosti ($p \leq 0,05$).

GF – glomerulární filtrace; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; skóre GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events.

Tabulka 3 – Identifikace optimálních hraničních hodnot a poměru šancí pro predikci závažných nežádoucích kardiálních příhod (MACE) podle kardiomarkerů, Killipovy klasifikace a biomarkerů renálních funkcí v analýze ROC (receiver operating curve) a analýze logistické regrese

	AUC (95% CI)	Hodnota p	Hraniční hodnota	Senzitivita	Specifita	OR (95% CI)	Hodnota p
Troponin T (ng/l)	0,553 (0,460–0,645)	0,253	≥ 9 600	0,262	0,876	1,05 (0,98–1,12)	0,142
NT-proBNP (ng/l)	0,681 (0,591–0,771)	< 0,001	≥ 1 943	0,605	0,706	1,01 (1,01–1,02)	< 0,001
Killipova klasifikace	0,703 (0,609–0,796)	< 0,001	> 1	0,489	0,901		
Třída 2						8,62 (3,86–19,28)	< 0,001
Třída 3						5,72 (1,78–18,36)	0,003
Třída 4						24,30 (7,87–75,1)	< 0,001
Urea (mmol/l)	0,667 (0,576–0,759)	< 0,001	≥ 9,4	0,400	0,899	1,13 (1,06–1,20)	< 0,001
Kreatinin (μmol/l)	0,617 (0,520–0,714)	0,009	≥ 124,5	0,359	0,933	1,01 (1,00–1,01)	0,002
Cystatin C (mg/l)	0,666 (0,575–0,758)	< 0,001	≥ 1,2	0,489	0,853	2,56 (1,66–3,94)	< 0,001
GF z cystatinu C (ml/min/1,73 m ²)	0,649 (0,555–0,743)	0,001	≤ 1,0	0,477	0,860	0,477 (0,26–0,86)	0,01
GF z kreatininu podle MDRD (ml/min/1,73 m ²)	0,680 (0,592–0,769)	< 0,001	≤ 1,1	0,545	0,797	0,149 (0,07–0,33)	< 0,001
Skóre GRACE	0,724 (0,628–0,820)	< 0,001	≥ 135,9	0,605	0,845	1,03 (1,02–1,04)	< 0,001

Tučně jsou zvýrazněny hodnoty p na úrovni statistické významnosti ($p \leq 0,05$). AUC – plocha pod křivkou (area under curve); CI – interval spolehlivosti; GF – glomerulární filtrace; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; skóre GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events.



	Zemřeli za hospitalizace	Přeživší hospitalizaci	Hodnota p
Biomarkery renálních funkcí			
Urea (mmol/l)	11,8 ± 8,4	6,5 ± 3,1	< 0,001
Kreatinin (μmol/l)	143,0 ± 106,8	83,6 ± 39,7	< 0,001
Cystatin C (mg/l)	0,97 ± 0,41	1,65 ± 0,91	< 0,001
GF – z cystatinu C (ml/min/1,73 m ²)	0,73 ± 0,38	1,65 ± 1,17	< 0,001
GF – z kreatininu podle MDRD (ml/min/1,73 m ²)	0,83 ± 0,38	1,34 ± 0,36	< 0,001
Kardiomarkery			
Troponin T (ng/l)	6 304 ± 5 634	3 819 ± 3 868	< 0,001
NT-proBNP (ng/l)	12 238 ± 13 675	2 377 ± 4 466	< 0,001

GF – glomerulární filtrace; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.

Obr. 1 – Rozdíly a distribuce hodnot cystatinu C, biomarkerů renálních funkcí a kardiomarkerů podle nemocniční mortality. Tučně jsou zvýrazněny hodnoty p na úrovni statistické významnosti ($p \leq 0,05$).

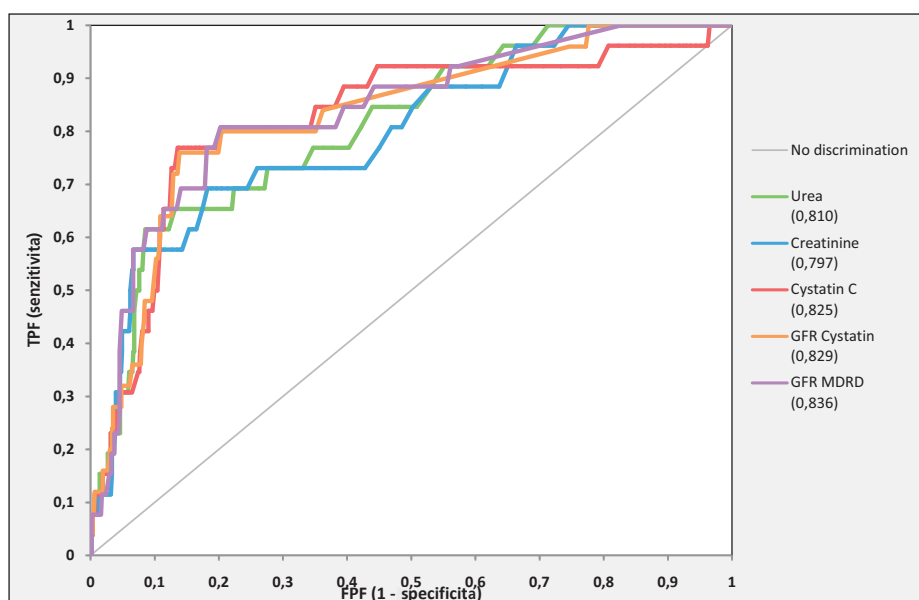
nových proteáz. Je produkován všemi jadernými buňkami v těle v konstantní míře, volně filtrován glomerulární membránou, kompletně reabsorbován a katabolizován v proximálním tubulu, a dále není tubuly secernován. Výhodou je na rozdíl od kreatininu nezávislost na věku, dietě, katabolismu, obsahu svalové hmoty a také menší závislost na pohlaví. Hodnotu cystatinu C ovšem ovlivňuje užívání glukokortikoidů, diabetes mellitus a přítomnost poruch štítné žlázy.

Cystatin C vykazuje oproti sérové koncentraci kreatininu lepší korelaci s glomerulární filtrací (GF), především u jedinců se zachovanou nebo jen mírně sníženou funkcí ledvin a je schopen lépe postihnout mírné výchyly glomerulární filtrace [2,5,6].

Kromě větší přesnosti v hodnocení renálních funkcí je hodnota cystatinu C také nezávisle spojena s rizikem celkové mortality i mortality z kardiovaskulárních příčin v obecné populaci [2,4]. Cystatin C je rovněž nezávislým prognostickým faktorem u celé řady kardiovaskulárních onemocnění, a to i v nepřítomnosti významnějšího onemocnění ledvin [5,6].

Prognóza pacientů s akutním koronárním syndromem závisí na celé řadě faktorů. V registru CZECH-2 byla hospitalizační a 30denní mortality na úrovni 4,2 %, resp. 5,7 %. Míra celkové hospitalizační mortality v našem souboru dosahovala 4 %, což odpovídá dříve publikovaným datům.

Troponin T a NT-proBNP jsou klíčovými kardiomarkery pro diagnostiku a iniciační prognostické hodnocení pa-



	AUC (95% CI)	Hodnota <i>p</i>	Hraniční hodnota	Senzitivita	Specifita	OR (95% CI)	Hodnota <i>p</i>
Troponin T (ng/l)	0,642 (0,518–0,765)	0,018	≥ 5600	0,542	0,727	1,11 (1,03–1,19)	0,006
NT-proBNP (ng/l)	0,776 (0,668–0,885)	< 0,001	≥ 2 264,5	0,760	0,737	1,01 (1,01–1,02)	< 0,001
Ejekční frakce levé komory (%)	0,869 (0,807–0,903)	< 0,001	< 36	0,783	0,833	17,89 (4,1–58,1)	< 0,001
Killipova klasifikace	0,804 (0,697–0,911)	< 0,001	> 1	0,692	0,907		
Třída 2						19,5 (7,01–53,9)	< 0,001
Třída 3						11,94 (2,9–48,7)	0,001
Třída 4						53,72 (15–190)	< 0,001
Urea (mmol/l)	0,809 (0,726–0,893)	< 0,001	≥ 9,8	0,615	0,914	1,12 (1,11–1,23)	< 0,001
Kreatinin (μmol/l)	0,797 (0,706–0,887)	< 0,001	≥ 124,5	0,577	0,933	1,01 (1,01–1,02)	< 0,001
Cystatin C (mg/l)	0,825 (0,734–0,916)	< 0,001	≥ 1,3	0,769	0,864	3,85 (2,36–6,28)	< 0,001
GF z cystatinu C (ml/min/1,73 m ²)	0,828 (0,744–0,913)	< 0,001	≤ 1,0	0,760	0,861	0,07 (0,03–0,17)	< 0,001
GF z kreatininu podle MDRD (ml/min/1,73 m ²)	0,836 (0,755–0,917)	< 0,001	≤ 1,1	0,808	0,797	0,04 (0,01–0,10)	< 0,001
Skóre GRACE	0,888 (0,810–0,967)	< 0,001	≥ 135,9	0,885	0,844	1,05 (1,04–1,07)	< 0,001

AUC – plocha pod křivkou (area under curve); CI – interval spolehlivosti; GF – glomerulární filtrace; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického peptidu typu B; skóre GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events.

Obr. 2 – Identifikace optimálních hraničních hodnot a poměru šancí pro hospitalizační mortalitu podle kardiomarkerů, ejekční frakce levé komory, Killipovy klasifikace a biomarkerů renálních funkcí v analýze ROC (receiver operating curve) a analýze logistické regrese. Tučně jsou zvýrazněny hodnoty *p* na úrovni statistické významnosti (*p* ≤ 0,05).

cientů s akutním infarktem myokardu. V naší práci byla stanovena mezní hodnota cystatinu C > 1,30 mg/l a skóre GRACE > 135, která v neselektované populaci pacientů se STEMI predikovala nemocniční mortalitu s poměrem rizik (hazard ratio, HR) 3,85 pro cystatin C a 1,05 pro skóre GRACE se senzitivitou 76,9 %, resp. 88,5 % a specifitou 86,4 %, resp. 84,4 %. Cystatin C byl potvrzen jako nezávislý prognostický faktor nemocniční mortality.

Superiorita vstupní hodnoty cystatinu C v prognostické stratifikaci pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) byla demonstrována v práci García Acuña a spol. z roku 2009 [8]. Tato prospektivní analýza hodnotila 203 pacientů s AKS (37,9 % se STEMI). Pacienti se zvýšenou hodnotou cystatinu C (> 0,95 mg/l) měli opro-

ti skupině s normální hodnotou cystatinu C signifikantně vyšší frekvenci rozvoje srdečního selhání (51,3 % vs. 13,3 %; *p* = 0,001), vyšší nemocniční mortalitu (17,6 % vs. 3,3 %; *p* = 0,001) i vyšší mortalitu během střednědobého (průměrně 186 dní) sledování (22,0 % vs. 5,6 %; *p* = 0,001). V předpovědi kombinovaného cílového ukazatele kardiovaskulárních komplikací (srdeční selhání, IM, úmrtí z kardiovaskulárních příčin) během sledování vykazoval cystatin C statisticky signifikantně lepší prediktivní hodnotu (AUC 0,695 v C-analýze) než sérová koncentrace kreatininu (AUC 0,620) a glomerulární filtrace (AUC 0,685) [8]. Rovněž studie Abu-Assiho a spol. realizovaná na 1 200 pacientech s IM prokázala lepší predikci nemocniční mortality při použití rovnice pro výpočet GF zalo-

žené na cystatinu C oproti rovnici pro výpočet GF podle hodnot kreatininu (CKD-EPI) [9]. Naproti tomu v práci Silvy a spol. [10] hodnotící 153 pacientů se STEMI a Ristinieniho a spol. [11] sledující 245 pacientů se STEMI byla sice potvrzena pozice cystatinu C jako nezávislého prognostického ukazatele pro jednoroční mortalitu na AKS, nicméně cystatin C nebyl superiorní nad prognostickou informací získanou z kreatininu, resp. GF stanovenou podle kreatininu.

Výhodou sledování sérové koncentrace cystatinu C v čase je schopnost postihnout event. zhoršení renálních funkcí dříve a citlivěji oproti koncentraci kreatininu v séru. Cystatin je dobrým markerem rozvoje případného akutního renálního poškození (AKI), podle některých prací je cystatin C schopen detekovat AKI o 24–48 h dříve než kreatinin a také predikovat jeho závažnost, což bylo potvrzeno i samostatně na populaci pacientů s AKS [12,13].

Mechanismem vysvětlujícím dobrou korelaci cystatinu C s prognózou po prodělaném AKS i v nepřítomnosti závažnější poruchy ledvinových funkcí může být skutečnost, že cystatin C je produkován kardiomyocyty v důsledku oxidačního stresu a vyvolání kardiomyopatie nebo myokardiální ischemie vede ke zvýšení sérové koncentrace cystatinu C, což bylo potvrzeno na animálním modelu [14]. Cystatin C je přirozeně produkován také kardiomyocyty, jeho produkce vzrůstá v závislosti na působení ischemie, hypoxie a oxidačním stresu [2,11,15]. Díky ovlivnění proteázové aktivity má cystatin C také úlohu v regulaci zánětlivé odpovědi, procesu aterogeneze a destabilizaci aterosclerotického plátu [10,13,15,16].

Zvýšené hodnoty cystatinu C jsou asociovány se zvýšeným rizikem úmrtí a dalších nežádoucích příhod u pacientů s akutním koronárním syndromem. Ovšem optimální mezní hodnoty pro rizikovou stratifikaci jsou stále předmětem diskusí. Naše práce je podle našich údajů největší prospektivní observační studií u pacientů se STEMI v hodnocení přínosu cystatinu C pro odhad krátkodobé prognózy.

V observační studii Jernberga a spol. [17] u pacientů s infarktem myokardu bez elevací úseku ST byla pozorována vyšší dlouhodobá mortalita u pacientů se zvýšenou hodnotou cystatinu C (celková pravděpodobnost úmrtí během průměrné doby sledování 40 měsíců byla 12násobná u pacientů s hodnotou cystatinu C > 1,25 mg/l). Potenciální prognostický význam cystatinu C u pacientů se STEMI byl demonstrován na malé populaci (n = 71) s dobou sledování 5,6 ± 2,8 měsíce [18]. Podobná souvislost byla popsána Kilicem a spol. na heterogenní populaci 160 pacientů s akutním koronárním syndromem [19].

Výsledky naší práce také potvrzují předchozí zjištění dokládající význam cystatinu C jako prediktoru výskytu MACE. V prezentovaném souboru byla potvrzena významná spojitost mezi vstupní hodnotou cystatinu C, respektive vypočtené glomerulární filtrace podle cystatinu C a nemocniční mortalitou a také rozvojem závažných nežádoucích příhod a klinických komplikací během hospitalizace. Tato závislost byla významnější než pro ostatní ukazatele renálních funkcí i některé zavedené biomarkery spojené s krátkodobou i dlouhodobou prognózou pacientů po akutním koronárním syndromu (NT-proBNP, troponin T). Predikce nemocniční mortality i výskytu závažných komplikací podle analýzy ROC byla v našem souboru lepší než hodnoty uváděné v literatuře.

Závěry této práce podporují aktivní hodnocení biomarkerů renálních funkcí jako standardní součást diagnostického procesu u pacientů se STEMI. U nemocných s normální funkcí ledvin je vyšší hodnota cystatinu C spojena s vyšším výskytem vysoce rizikových koronárních lézí. U pacientů s porušenou funkcí ledvin je vyšší hodnota cystatinu C asociována s vyšším rizikem rozvoje MACE [10]. Tuto souvislost potvrzuje také signifikantní korelace vstupní hodnoty cystatinu C s klinickým (Killipova klasifikace) i laboratorním (NT-proBNP) hodnocením úrovně srdečního selhání a také rozsahu infarktu myokardu (vrcholová hodnota troponinu T).

Prezentovaná práce na rozsáhlé homogenní populaci 659 pacientů se STEMI podstupujících primární perkutánní koronární intervenci prokazuje, že zvýšení vstupní hodnoty cystatinu C ($\geq 1,3$ mg/l) je spojeno s téměř čtyřnásobným zvýšením rizika nemocniční mortality. Časná riziková stratifikace pacientů s AKS je užitečná, kromě informace o prognóze jako takové, především pro identifikaci pacientů s vysokým rizikem, pro které je prospěšná např. agresivnější léčba nebo také intenzivnější monitorace a prolongovaná observace směřující k prevenci závažných komplikací, a na druhé straně k odlišení pacientů s nízkým rizikem, kteří mohou být například časně předáni do ambulantní péče.

Limitace

Mezi limity práce patří omezení na jedno centrum zařazující pacienty.

Byl zařazen pouze omezený počet pacientů se STEMI v jednom centru. Pro další studie je potřebný větší počet účastníků k ověření vlivu biomarkerů renálních funkcí a kardiomarkerů na krátkodobou prognózu pacientů s akutním STEMI.

Došlo k relativně málo sledovaným událostem, což může omezovat statistickou sílu práce. Nízký počet událostí rovněž omezuje multivariační model.

Závěr

Předložená práce charakterizuje cystatin C jako silný prognostický faktor nemocniční mortality u pacientů s akutním STEMI. Hodnota cystatinu C > 1,3 mg/l byla v multivariační analýze spojena s přibližně čtyřnásobným vzestupem nemocniční mortality. Klinickou využitelnost ovšem omezuje absence přidáné hodnoty cystatinu C nad použití dobře zavedeného skóre GRACE.

U pacientů s akutním STEMI by pro odhad krátkodobé prognózy mělo být standardem využití kardiomarkerů a biomarkerů renálních funkcí.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Práce byla podpořena grantem České kardiologické společnosti, grantem Interní grantové agentury Univerzity Palackého v Olomouci č. IGA LF UP_010_2017 a částečně také grantem Ministerstva zdravotnictví České republiky č. 17-30101A.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že studie byla provedena podle etických standardů.

Informovaný souhlas

Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas před zařazením do studie.

Literatura

- [1] C. Ronco, P. McCullough, S.D. Anker, et al., Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative, *European Heart Journal* 31 (2010) 703–711.
- [2] J.V. Salgado, F.L. Souza, B.J. Salgado, How to understand the association between cystatin C levels and cardiovascular disease: imbalance, counterbalance, or consequence?, *Journal of Cardiology* 62 (2013) 331–335.
- [3] The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, *European Heart Journal* 33 (2012) 2569–2619.
- [4] C.B. Granger, R.J. Goldberg, O. Dabbous, et al., Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events, *Archives of Internal Medicine* 163 (2003) 2345–2353.
- [5] J. Luo, L.P. Wang, H.F. Hu, et al., Cystatin C and cardiovascular or all-cause mortality risk in the general population: a meta-analysis, *Clinica Chimica Acta* 450 (2015) 39–45.
- [6] K. Helánová, J. Pařenica, V. Dlouhý, et al., Význam biomarkerů NGAL a cystatinu C u kardiovaskulárních onemocnění, *Vnitřní lékařství* 58 (2012) 286–290.
- [7] P. Tousek, F. Tousek, D. Horak, et al., CZECH-2 Investigators, The incidence and outcomes of acute coronary syndromes in a central European country: results of the CZECH-2 registry, *International Journal of Cardiology* 173 (2014) 204–208.
- [8] J.M. García Acuña, E. González-Babarro, L. Grigorian Shamagian, et al., Cystatin C provides more information than other renal function parameters for stratifying risk in patients with acute coronary syndrome, *Revista Espanola de Cardiologia* 62 (2009) 510–519.
- [9] E. Abu-Assi, S. Raposeiras-Roubin, A. Riveiro-Cruz, et al., Creatinine- or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration rate in acute myocardial infarction: a disparity in estimating renal function and in mortality risk prediction, *International Journal of Cardiology* 168 (2013) 4300–4301.
- [10] D. Silva, N. Cortez-Dias, C. Jorge, et al., Cystatin C as prognostic biomarker in ST-segment elevation acute myocardial infarction, *American Journal of Cardiology* 109 (2012) 1431–1438.
- [11] N. Ristiniemi, J. Lund, R. Tertti, et al., Cystatin C as a predictor of all-cause mortality and myocardial infarction in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome, *Clinical Biochemistry* 45 (2012) 535–540.
- [12] Z. Zhang, B. Lu, X. Sheng, N. Jin, Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis, *American Journal of Kidney Diseases* 58 (2011) 356–365.
- [13] M. Fouad, M. Boraie, Cystatin C as an early marker of acute kidney injury and predictor of mortality in the intensive care unit after acute myocardial infarction, *Arab Journal of Nephrology and Transplantation* 6 (2013) 21–26.
- [14] L. Xie, J. Terrand, B. Xu, et al., Cystatin C increases in cardiac injury: a role in extracellular matrix protein modulation, *Cardiovascular Research* 87 (2010) 628–635.
- [15] C. Ge, F. Ren, S. Lu, et al., Clinical prognostic significance of plasma cystatin C levels among patients with acute coronary syndrome, *Clinical Cardiology* 32 (2009) 644–648.
- [16] M. Brankovic, K.M. Akkerhuis, N. Buljubasic, et al., Plasma cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in relation to coronary atherosclerosis on intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: impact of kidney function (ATHEROREMO-IVUS study), *Atherosclerosis* 254 (2016) 20–27.
- [17] T. Jernberg, B. Lindahl, S. James, et al., Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome, *Circulation* 110 (2004) 2342–2348.
- [18] E. Ichimoto, K. Jo, Y. Kobayashi, et al., Prognostic significance of cystatin C in patients with ST-elevation myocardial infarction, *Circulation Journal* 73 (2009) 1669–1673.
- [19] T. Kilic, G. Oner, E. Ural, et al., Comparison of the long-term prognostic value of cystatin C to other indicators of renal function, markers of inflammation and systolic dysfunction among patients with acute coronary syndrome, *Atherosclerosis* 207 (2009) 552–558.

Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.