

Elevace proteinu S-100B u pacientů s akutním koronárním syndromem po resuscitaci je prediktorem nepříznivé neurologické prognózy

K. Helánová¹, J. Pařenica¹, J. Jarkovský², L. Dostálová¹, S. Littnerová², I. Klabenešová^{3,4}, Z. Čermáková^{3,4}, P. Lokaj¹, P. Kala¹, M. Poloczek¹, O. Toman¹, O. Gimunová⁵, J. Maláška⁵, J. Špinar¹

¹ Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

² Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty MU Brno, ředitel doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

³ Oddělení klinické biochemie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prim. doc. MUDr. Milan Dastych, CSc., MBA

⁴ Katedra laboratorních metod Lékařské fakulty MU Brno, přednosta doc. MUDr. Milan Dastych, CSc., MBA

⁵ Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Lékařské fakulty MU Brno a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.

Souhrn: Úvod a cíl: Roční incidence mimonemocniční srdeční zástavy se pohybuje kolem 90–190 případů na 100 000 obyvatel. Limitujícím faktorem další prognózy pacientů po mimonemocniční zástavě bývá neurologický stav pacientů. Protein S-100B, produkt buněk převážně nervové soustavy, je gliově specifický a je vyjádřen především u astrocytů. Bylo prokázáno, že po oběhové zástavě jeho zvýšená hladina koreluje s prognózou pacientů. Cílem práce je stanovit hladinu proteinu S-100B ve skupině pacientů s akutním infarktem myokardu bez oběhové zástavy a porovnat ji s hodnotou u pacientů s akutním infarktem myokardu po mimonemocniční resuscitaci. **Metodika:** Celkem bylo vyhodnoceno 24 pacientů po mimonemocniční resuscitaci pro maligní arytmiu při akutním koronárním syndromu (AKS), všichni byli léčeni mírnou terapeutickou hypotermií. Kontrolní skupinu tvořilo 19 pacientů s AKS. Vzorek ke stanovení S-100B byl odebrán ihned při přijetí. Neurologický stav byl hodnocen podle CPC skóre (Cerebral Performance Categories) při propuštění, pacienti byli rozděleni do 3 skupin: CPC1 – dobrý stav, CPC2 – středně závažné neurologické postižení, CPC3-5 – závažné neurologické postižení, kóma nebo smrt. **Výsledky:** Hodnoty proteinu S-100B byly u pacientů bez resuscitace v rozmezí 0,038–0,204 µg/l, u pacientů po resuscitaci bez následného neurologického postižení (CPC 1) 0,077–0,817 µg/l, u pacientů se středně závažným neurologickým postižením (CPC 2) 0,132–2,59 µg/l a pacienti se závažným neurologickým postižením nebo zemřelí měli hladinu S-100B 0,70–8,53 µg/l. Dle ROC analýzy jsme zjistili cut-off hodnotu S-100B pro pravděpodobně dobrý neurologický stav < 0,23 µg/l (specifita 93 %, senzitivita 70 %) a hodnotu pro pravděpodobně závažné neurologické postižení nebo smrt > 1,64 µg/l (specifita 95 % a senzitivita 83 %). **Závěr:** Protein S-100B je jedním z časných a citlivých markerů těžkého poškození mozku u pacientů po srdeční zástavě. Jeho časné stanovení může napomoci lékařům při predikci neurologického stavu a rozhodování o dalším postupu.

Klíčová slova: S-100B – akutní koronární syndrom – srdeční zástava

S-100B protein elevation in patients with the acute coronary syndrome after resuscitation is a predictor of adverse neurological prognosis

Summary: *Introduction:* The annual incidence of out-of-hospital cardiac arrest is around 90–190 cases per 100 000 inhabitants. The limiting factor for further prognosis of patients after out-of-hospital arrest is their neurological status. The S100B protein is mainly the nervous system cell's product, it's glial-specific and mostly expressed by astrocytes. It has been shown that after circulatory arrest its increased level correlates with the prognosis of patients. Work aims to determine the level of protein S100B in the group of patients with acute myocardial infarction without circulatory arrest, and compare it to the value in patients with acute myocardial infarction after out-of-hospital resuscitation. *Methods:* 24 patients were evaluated after out-of-hospital resuscitation for the malignant arrhythmias during acute coronary syndrome (ACS). All patients were treated with mild therapeutic hypothermia. The control group consisted of 19 patients with ACS. The sample for the determination of S-100B was taken immediately on admission. Neurological status was evaluated according to the CPC scores (Cerebral Performance Categories) at discharge, patients were divided into 3 groups: CPC1 – good condition, CPC2 – moderate neurological disability, CPC3-5 – serious neurological impairment, coma or death. *Results:* The values of protein S-100B fluctuated, in patients with no resuscitation, in range between 0.038 to 0.204 pg/ml. In patients after resuscitation without subsequent neurological disability (CPC 1) was range 0.077 to 0.817 pg/ml, in patients with moderate to severe neurological disability (CPC 2) was range 0.132–2.59 pg/ml, patients with severe neurological disabilities or deaths had S-100B levels from 0.70 to 8.53 pg/ml. According to ROC analysis we found the cut-off value for the S-100B. Cut-off value for probably a good neurological condition is < 0.23 pg/ml (specificity 93%, sensitivity 70%), and value testify for supposed severe neurological disability or death is > 1.64 pg/ml (specificity 95%, sensitivity 83%). *Conclusion:* Protein S-100B is one of the early and sensitive markers of severe brain damage in patients after cardiac arrest. Its early determination can help in prediction of patient neurological condition and help doctors to decide further action.

Key words: S-100B – acute coronary syndrom – cardiac arrest

Úvod

Odhaduje se, že oběhová zástava je projevem akutního koronárního syndromu u 10–20 % pacientů a je zodpovědná přibližně za 1/2 úmrtí při tomto onemocnění. Roční incidence mimonemocniční srdeční zástavy se v průmyslově vyspělých zemích pohybuje kolem 90–190 případů na 100 000 obyvatel. Ale např. v populaci se známým onemocněním srdce je to 600 případů na 100 000 a u pacientů se srdečním selháním až 2 187 případů na 100 000 obyvatel [1,2]. U pacientů, kteří oběhovou zástavu přežijí a jsou přijati do nemocnice, bývá poškození mozku zpravidla limitujícím faktorem a jejich prognóza je nejistá. Obnovení cirkulace po oběhové zástavě je spojeno s tzv. postresuscitačním syndromem (post-cardiac arrest syndrome). Ten je dán kombinací poškození mozku, myokardiální dysfunkce po oběhové zástavě, systémové ischemicko-reperfuční reakce a důsledků přetrvávání základní patologie, kterou může být např. akutní koronární syndrom (AKS), plicní embolie, sepse a jiné. Důsledky těchto patofyziologických procesů jsou natolik závažné, že ačkoli je až 50 % pacientů, kteří jsou postiženi srdeční zástavou, hemodynamicky stabilizováno, propuštěna do domácího ošetřování je

pouze 1/3. Jednou z hlavních příčin tohoto nesouladu je trvalé poškození mozku v důsledku anoxické encefalopatie. Pro časnou diagnostiku a předpověď míry neurologického poškození byly testovány různé metody – neurologické vyšetření, CT mozku, elektroencefalogram, evokované potenciály nebo měření spotřeby kyslíku mozkovou tkání. Tato vyšetření byla prováděna brzy po srdeční zástavě a nedokázala spolehlivě odhadnout míru mozkového poškození a prognózu pacienta [3].

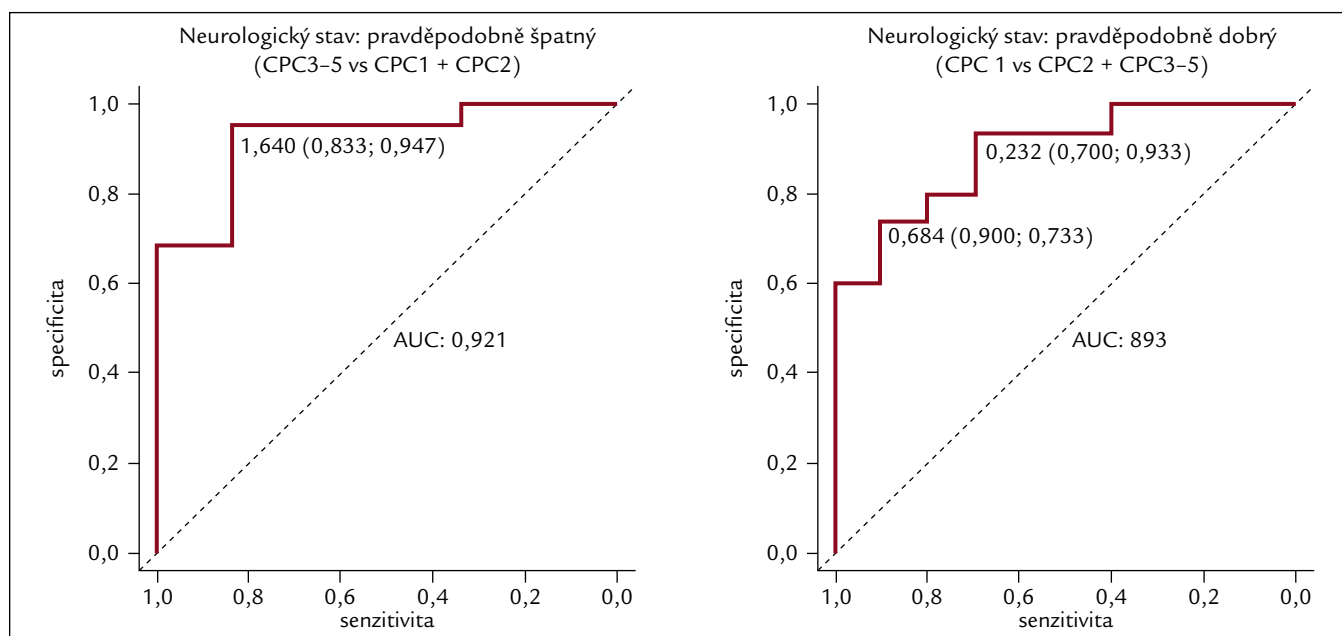
Výhodou biochemických markerů je jednoduchost a rychlost jejich stanovení z periferní plazmy. V současné době jsou zkoumány 2 markery – neuron-specifická enoláza (NSE) a protein S-100B. Protein S-100B je jedním ze skupiny proteinů S-100, je produktem buněk nervové soustavy, je gliově specifický a je vyjádřen především u astrocytů. Jde o bílkovinu, která se intracelulárně podílí na regulaci buněčného metabolismu vápníku. Ve fyziologických koncentracích má neurotrofní účinky – stimuluje růst neuronů během intrauterinního vývoje, podporuje regeneraci neuronů po úrazech, stimuluje růst nervových vláken. V koncentracích o 3 řády vyšších se uplatňuje jako toxin a vyvolává apoptózu ner-

vových buněk [4]. Zvýšené hodnoty byly pozorovány u pacientů s kožním melanomem. Ke zvýšení plazmatické koncentrace S-100B by mohly přispět i extracerebrální zdroje včetně myokardiální tkáně [5], k mírnému zvýšení dochází po akutním koronárním syndromu [6]. Biologický poločas S-100B je asi 30 min a k eliminaci dochází především v ledvinách.

Cílem této práce bylo stanovit cut-off hodnoty proteinu S-100B u pacientů po resuscitaci při akutním infarktu myokardu, které by předpovídaly pravděpodobně dobrý nebo pravděpodobně špatný neurologický stav. Jako kontrolní skupina byla vyhodnocena skupina pacientů s akutním infarktem myokardu bez oběhové zástavy.

Pacienti a metodika

V období od července roku 2009 do července roku 2011 bylo na koronární jednotku Interní kardiologické kliniky FN Brno-Bohunice přijato 24 pacientů po mimonemocniční resuscitaci pro maligní arytmiu při AKS. Všichni pacienti byli léčeni terapeutickou hypotermií, která byla zahájena ihned při přijetí na kliniku, a to již na katetizačním sále pomocí intravenózního podání 1–2 l krystaloidů chlazených na



Obr. 1a, 1b. Definice cut-off hodnot proteinu S-100B podle neurologického stavu založená na ROC analýze.

Tab. 1. Základní charakteristika souboru pacientů podle resuscitace.

	Celkem ¹ n = 44	Kontrolní skupina ¹ n = 19	Po resuscitaci ¹ n = 25	p ²
pohlaví – muži	36 (82 %)	17 (90 %)	19 (76 %)	0,240
věk	58 (47; 71)	58 (47; 71)	58 (43; 71)	0,840
váha (kg)	84 (70; 102)	85 (58; 120)	80 (70; 100)	0,731
BMI	26 (22; 33)	26 (22; 34)	27 (23; 32)	0,590
systolický TK (příjem)	133 (82; 170)	140 (105; 210)	125 (80; 160)	0,033*
diastolický TK (příjem)	80 (50; 100)	80 (50; 115)	80 (50; 100)	0,237
doba bolest – KJ	03:10	03:33	02:50	0,757
kouření	22 (50 %)	11 (56 %)	11 (44 %)	0,360
AKS se ST elevacemi	30 (68 %)	12 (63 %)	18 (72 %)	0,534
hypertenze	16 (36 %)	6 (32 %)	10 (40 %)	0,564
diabetes mellitus	5 (11 %)	2 (10 %)	3 (12 %)	0,878
hyperliproteinemie	13 (30 %)	5 (26 %)	8 (32 %)	0,681
předchozí AKS	5 (11 %)	2 (10 %)	3 (12 %)	0,878
předchozí PCI	3 (7 %)	2 (10 %)	1 (4 %)	0,396
předchozí CMP nebo TIA	4 (9 %)	1 (5 %)	3 (12 %)	0,429
ICHDKK	1 (2 %)	1 (5 %)	0 (0 %)	0,191
antiagregace	6 (14 %)	2 (10 %)	4 (16 %)	0,596
ACE inhibitory	5 (11 %)	1 (5 %)	4 (16 %)	0,247
beta-blokátory	9 (20 %)	3 (16 %)	6 (24 %)	0,499
statiny	10 (23 %)	4 (21 %)	6 (24 %)	0,817
AT ₂ blokátory	6 (14 %)	3 (16 %)	3 (12,5 %)	0,758
Ca blokátory	4 (9 %)	4 (21 %)	0 (0 %)	0,007*
PAD	3 (7 %)	1 (5 %)	2 (8 %)	0,718
inzulin	2 (4 %)	0 (0 %)	2 (8 %)	0,127
frekvence/min	80 (50; 120)	74 (40; 116)	80 (50; 120)	0,484
rytmus při přijetí				
• AVB II. st.	1 (2 %)	0 (0 %)	1 (4 %)	0,300
• junkční rytmus	1 (2 %)	0 (0 %)	1 (4 %)	
• sinusový rytmus	41 (96 %)	19 (100 %)	22 (92 %)	

AKS – akutní koronární syndrom, AVB – atrievtrikulární blokáda, BMI – Body Mass Index, CMP – cévní mozková příhoda, ICHDKK – ischemická choroba dolních končetin, KJ – koronární jednotka, PAD – perorální antidiabetika, PCI – perkutánní koronární intervence, TIA – transientní ischemická ataka, TK – krevní tlak, ¹spojité parametry popsány mediánem, 5. a 95. percentilem; kategoriální počtem a relativním počtem, ²statistická významnost hodnocena Kruskal-Wallis testem, *statisticky signifikantní

4 °C a ledovými obklady hlavy. Na koronární jednotce pokračovala hypotermie pomocí podušek s ochlazeným kapalným médiem s cílem udržet tělesnou teplotu na 33–34 °C po dobu 24 hod. Teplota byla monitorována pomocí močového katétru s teplotním čidlem. Během hypotermie byli pacienti hluboce tlumeni.

Kontrolní skupinu tvořilo 19 pacientů přijatých na koronární jednotku pro akutní koronární syndrom, kteří nebyli resuscitováni. Žádný z hodnocených pacientů neměl při přijetí známky sepse, systémového onemocnění nebo nádoru.

Protokol studie byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice Brno. In-

formovaný souhlas byl podepsán při přijetí do nemocnice nebo po nabytí vědomí, u pacientů, u kterých nedošlo k nabytí vědomí, byla anonymní data zpracována se souhlasem nejbližšího příbuzného.

Diagnóza akutního infarktu myokardu byla založena na symptomech s odpovídajícími elektrokardiografickými známkami akutní ischemie a elevací markerů myokardiální nekrózy (troponin T).

Laboratorní metody

Vzorek žilní krve byl odebrán ihned při přijetí před primární perkutánní koronární intervencí (PCI). Vzorky byly okamžitě centrifugovány v chlazené centri-

fuze a plazma a sérum byly skladovány při –80 °C. Protein S-100B byl stanoven elektroimunoluminiscenční metodou (Eclia S100, Roche) na analyzátoru Cobas e601 (Roche). Standardní biochemické a hematologické vyšetření bylo provedeno při přijetí, troponin-T (hs-Troponinu-T, Roche) byl stanoven za 24 hod od vzniku infarktu myokardu.

Definice neurologického stavu

Neurologický stav byl hodnocen při propuštění, a to dle CPC skóre (Cerebral Performance Categories) v následujícím členění: pacienti s příznivým neurologickým stavem CPC 1 (pacient při vědomí, normální neurologický

Tab. 2. Biochemické parametry při přijetí.

	Celkem ¹ n = 44	Kontrolní skupina ¹ n = 19	Po resuscitaci ¹ n = 25	p ²
kreatinin	88 (55; 150)	91 (52; 152)	87 (64; 146)	0,896
kyselina močová (μmol/l)	324 (190; 513)	327 (203; 513)	309 (181; 513)	0,989
Na (mmol/l)	140 (134; 143)	139 (135; 143)	140 (134; 143)	0,511
K (mmol/l)	4,0 (3,30; 6,10)	4,0 (3,3; 5,7)	4,4 (3,0; 6,1)	0,330
glykemie (mmol/l)	9,8 (5,2; 24,8)	7,7 (4,6; 21,6)	13,3 (5,3; 29,6)	0,002*
cholesterol (mmol/l)	4,8 (3,2; 7,6)	4,9 (3,2; 8,3)	4,6 (3,3; 6,1)	0,220
TAG (mmol/l)	2,0 (0,8; 4,1)	2,1 (0,7; 4,1)	1,8 (0,8; 4,0)	0,605
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,0 (0,7; 1,8)	1,0 (0,6; 2,5)	1,0 (0,7; 1,7)	0,378
LDL-cholesterol (mmol/l)	2,8 (1,1; 5,6)	2,9 (0,5; 6,4)	2,8 (1,4; 4,0)	0,226
tropoin T	2,00 (0,02; 10,20)	1,85 (0,01; 9,12)	2,00 (0,09; 10,20)	0,593
CRP max	94,1 (0,2; 313,3)	5,9 (0,0; 95,8)	216,0 (3,9; 319,3)	< 0,001*
leukocyty (příjem)	14,2 (8,2; 30,3)	10,8 (6,4; 32,2)	18,5 (9,0; 30,3)	0,022*
leukocyty maximum	14,8 (9,0; 30,3)	12,2 (7,7; 32,2)	20,4 (9,4; 30,3)	0,013*
S-100B (μg/l)	0,16 (0,05; 2,59)	0,09 (0,04; 0,200)	0,67 (0,09; 3,79)	< 0,001*

CRP – C-reaktivní protein, HDL – high density lipoproteins, K – draslík, LDL – low density lipoproteins, Na – sodík, TAG – triacylglyceroly.

¹spojité parametry popsány mediánem, 5. a 95. percentilem; kategoriální počtem a relativním počtem, ²statistická významnost hodnocena Kruskal-Wallis testem, *statisticky signifikantní

nález nebo pouze lehká porucha, pacient je schopen pracovat a vést normální život, může být přítomen lehký psychologický deficit), pacienti se středně těžkou mozkovou dysfunkcí CPC 2 (pacient při vědomí, středně závažné neurologické postižení – hemiplegie, dysartrie, trvalé změny paměti, pacient má dostatečnou mozkovou funkci, aby vykonával časově omezenou práci v chráněném prostředí, je schopen vykonávat aktivity denního života – oblékání, cestování hromadnými dopravními prostředky)

a pacienti s jistým těžkým poškozením mozku CPC 3–5 (CPC 3 – pacienti při vědomí se závažným neurologickým postižením, pacient je závislý na pomoci druhých, CPC 4 – kóma či perzistující vegetativní stav, CPC 5 – smrt mozku nebo smrt z jiných příčin) [7].

Statistická analýza

Kategoriální data jsou popsána procentuálním zastoupením kategorií, spojitá data průměrem a směrodatnou odchylkou v případě normálně rozložených dat a mediánem doplně-

ným o 5–95% kvantil u nenormálně rozložených dat. Rozdíl mezi kontrolní skupinou a pacienty po resuscitaci byl hodnocen Kruskal-Wallis testem pro spojité parametry a ML χ testem pro kategoriální parametry. Cut-off hodnota pro neurologický stav (pravděpodobně špatný a pravděpodobně dobrý) byla stanovena pomocí ROC analýzy. Plocha pod křivkou ROC (area under curve – AUC) byla využita k hodnocení, zda S/100B je dobrým prediktorem neurologického stavu. Do ROC analýzy pacientů byla zařazena pouze skupina po resuscitaci, nikoli skupina kontrolní bez resuscitace. Hodnota $\alpha < 0,05$ byla využita jako hranice statistické významnosti ve všech testech. Statistická analýza byla provedena za použití softwaru IBM SPSS 19 pro Windows (Release 19.0.1, IBM Corporation 2010) a R version 2.12.2 (2011-02-05).

Výsledky

Základní charakteristika souboru je uvedena v tab. 1. Jednalo se převážně o pacienty s akutním koronárním syndromem s elevacemi ST, menší část pacientů tvořili pacienti s akutním koronárním syndromem bez ST elevací. Pacienti po kardiopulmonální resusci-

Tab. 3. Srovnání hodnot proteinu S-100B podle resuscitace a výsledného neurologického stavu.

	n	S-100B (μg/l) median (5.; 95. percentil)	p ¹
kontrolní skupina	18	0,09 (0,04; 0,20)	< 0,001*
pacienti po resuscitaci	25	0,67 (0,09; 3,79)	
kontrolní skupina	18	0,09 (0,04; 0,20)	< 0,001*
pacienti po KPR – CPC 1	10	0,16 (0,08; 0,82)	
pacienti po resuscitaci CPC 2	9	0,80 (0,13; 2,59)	
pacienti po resuscitaci CPC 3–5	6	2,29 (0,70; 8,53)	0,001*
pacienti po resuscitaci CPC 1 + CPC 2	19	0,27 (0,08; 2,59)	
pacienti po resuscitaci CPC1	10	0,16 (0,08; 0,82)	0,001*
pacienti po resuscitaci CPC 2 + CPC 3–5	15	0,92 (0,13; 8,53)	

CPC – Cerebral Performance Categories, KPR – kardiopulmonální resuscitace

¹statistická významnost hodnocena Kruskal-Wallis testem, *statisticky signifikantní

taci (KPR) měli při přijetí nižší krevní tlak, vyšší stresovou glykemii a vyšší leukocytózu. V rámci rozvoje SIRS po resuscitaci, event. infekčních komplikací u nich byla zachycena vyšší maximální hodnota leukocytů a C-reaktivní protein během hospitalizace (tab. 2).

Hodnoty proteinu S-100B byly u pacientů bez resuscitace v rozmezí 0,038–0,204 µg/l. Jeden pacient z kontrolní skupiny bez resuscitace prodělal mimo akutní koronární příhody rovněž akutní cévní mozkovou příhodu s ischemií mozkového kmene s následným exitem během hospitalizace. Jeho hodnota S-100B byla 2,00 µg/l a z další analýzy byl vyřazen.

Hodnoty proteinu S-100B vyjádřené 5.–95. percentilem a rozdíly mezi jednotlivými skupinami pacientů dle resuscitace a neurologického stavu ukazuje tab. 3.

Optimální cut-off hodnota dle ROC analýzy k identifikaci pacientů s pravděpodobně dobrou neurologickou prognózou je 0,68 µg/l se senzitivitou 90 % a specifivitou 73 % (obr. 1). Pokud bychom preferovali vyšší specifitu dobrého neurologického stavu na úkor senzitivity, hodnota pod 0,23 µg/l predikuje dobrý neurologický stav hodnocený CPC 1 se specifitou 93 %, ale nižší senzitivitou, 70 %. Pacienti s hodnotou S-100B > 1,64 µg/l mají špatnou prognózu (CPC 3–5) se specifitou 95 % a senzitivitou 83 % (tab. 4).

Diskuze

Naše práce ukázala, že u pacientů s akutním infarktem myokardu bez resuscitace jsou hodnoty proteinu S-100B velmi nízké a pohybují se převážně v rozmezí 0,05–0,20 µg/l. Vy-

robce udává referenční mez pro zdravé jedince, určenou jako 95. percentil zdravé populace, hodnotu < 0,105 µg/l. Výrazně zvýšená hodnota u pacienta bez předchozí resuscitace byla výrazem významné mozkové patologie a prediktorem špatné prognózy.

Ve skupině pacientů s dobrým neurologickým stavem při propuštění (CPC 1) byly hodnoty proteinu S-100B v rozmezí do maximálně 0,81 µg/l, převážně se však pohybovaly do hodnoty 0,20 µg/l. Poněkud méně konzistentní výsledky byly ve skupině pacientů se středně závažným posthypoxickým postižením, kde se hodnoty pohybovaly převážně v rozmezí 0,6–1,5 µg/l. V této skupině měl jeden pacient výrazněji zvýšenou hodnotu S-100B 2,59 µg/l, a jeden naopak hodnotu proteinu S-100B výrazně nižší 0,132 µg/l. Ve skupině pacientů s nepříznivým neurologickým stavem při propuštění z nemocnice se hodnoty S-100B pohybovaly kolem 2 µg/l, nicméně jeden pacient s následným edémem mozku, který během hospitalizace zemřel, měl hodnotu proteinu S-100B pouze 0,70 µg/l.

Cut-off hodnoty pod 0,23 µg/l a nad 1,64 µg/l jsou schopné se specifitou 93–95 % predikovat dobrý nebo špatný neurologický stav. Tato vyšší specifita je dána na úkor nižší senzitivity, tedy že zůstane část pacientů, u kterých se nebudeme schopni vyjádřit o jejich prognóze. V našem soboru je 8 pacientů s hodnotou pod 0,23 µg/l, jeden z nich je pacient s CPC 2, zbývající s neurologickým výstupem CPC 1. Šest pacientů má hodnotou S-100B nad 1,64 µg/l, jeden má neurologický výstup CPC 2, zbývající CPC 3–5.

Ve srovnání s jinými pracemi, které hodnotily hladinu proteinu S-100B u pacientů po srdeční zástavě u všech konsektivních pacientů bez rozdílu etiologie srdeční zástavy (maligní arytomie u pacientů s chronickým srdečním selháním ischemické a neischemické etiologie, hypertrofická kardiomyopatie, arytmogenní dysplazie pravé komory, chlopenní onemocnění, vrozené srdeční vady nebo onemocnění srdce s primárně elektrofyzilogickým abnormalitami – long-QT syndrom, syndrom krátkou QT, WPW syndrom nebo Brugada syndrom), je v naší práci poprvé zhodnocena homogenní skupina pacientů s akutním koronárním syndromem. Ukázali jsme, že hodnoty proteinu S-100B jsou u pacientů s AKS bez resuscitace konzistentně nízké a jejich zvýšení u pacientů bez resuscitace by mohlo upozornit na patologii v oblasti mozku. Výrazně zvýšené hodnoty proteinu S-100B, které korelovaly se špatnou prognózou, byly prokázány ve skupině pacientů po traumatu hlavy (2,7 µg/l vs 0,5 µg/l, $p \leq -0,01$) [8–10], u pacientů se spontánním subarachnoidálním krvácením [11], u pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě [12] nebo po ischemickém poškození mozku během kardiocirurgické operace [13,14]. K mírnému zvýšení hladiny proteinu S-100B dochází např. i při karotické endarterektomii [15]. V naší práci jsme jako kontrolní skupinu pro stanovení proteinu S-100B využili pacienty s AKS a nestanovili jsme hodnotu proteinu S-100B u zdravých dobrovolníků. Jak bylo ukázáno v recentně publikovaném článku, ve srovnání se zdravými kontrolami dochází u pacientů s akutním koronár-

Tab. 4. Definice cut-off hodnot proteinu S-100B podle neurologického stavu založená na ROC analýze.

Neurologický stav	AUC (95% CI) ¹	Sig.	Cut-off S-100B (µg/l)	Senzitivita	Specifita
pravděpodobně špatný (CPC 3–5)	0,921 (0,804; 1,000)	0,002*	≥ 1,64	83,3 %	94,7 %
pravděpodobně dobrý (CPC 1)	0,893 (0,770; 1,000)	0,001*	≤ 0,23	70,0 %	93,3 %
			≤ 0,68	90,0 %	73,3 %

¹Plocha pod křivkou (area under curve – AUC) byla získána pomocí ROC analýzy.

ním syndromem pouze k mírnému zvýšení proteinu S-100B ($0,078 \pm 0,023$ vs $0,103 \pm 0,057$ $\mu\text{g/l}$, $p < 0,01$) [6]. Toto zvýšení je v porovnání s hodnotami, ke kterým dochází u pacientů po poškození mozku, nevýznamné.

Protein S-100B byl hodnocen jako prediktor nepříznivého neurologického výstupu v řadě prací u pacientů po srdeční zástavě [16,17]. Recentní kritické zhodnocení těchto článků je uvedeno v [18]. Většina prací hodnotila hodnotu S-100B za 24 hod od srdeční zástavy, menší část prací hodnotila hladinu S-100B při přijetí, cut-off hodnoty pro hodnotu S-100B predikující nepříznivý neurologický vývoj (většinou dle CPC 3–5) se pohybovaly v rozmezí 0,2–0,5 $\mu\text{g/l}$ při senzitivitě 30–100 % a specifitě 80–100 %.

Načasování odběru S-100B je důležitým faktorem. Jak ukázala např. práce [19], která stanovila časový průběh hodnot od přijetí do 5. dne, nejvyšší hodnoty jsou bezprostředně při přijetí a po 6 hod výrazně klesají se zachováním signifikantního rozdílu mezi pacienty s příznivou a nepříznivou neurologickou prognózou ($0,8 \pm 1$ $\mu\text{g/l}$ při přijetí, $0,3 \pm 0,2$ $\mu\text{g/l}$ po 24 hod u pacientů s CPC 1 vs $1,9 \pm 1,8$ $\mu\text{g/l}$ při přijetí, $0,5 \pm 0,3$ $\mu\text{g/l}$ po 24 hod u pacientů s CPC3–5), statisticky nejvýznamnější byl rozdíl po 24 hod vzhledem k velkému rozptylu hodnot při přijetí. Po 5 dnech byly hodnoty srovnatelné. V klinické praxi se nám zdá časný odběr výhodnější, protože podá informaci o možné neurologické prognóze stavu daleko dříve. Další odběr po 24 hod by mohl prognózu zpřesnit.

Terapie pacientů s AKS po resuscitaci je velmi náročná. Základní informaci o možné prognóze pacienta v akutním stavu získáme z informace o době od srdeční zástavy do zahájení resuscitace, z doby resuscitace, ze stavu a reakce zornic, hodnoty laktátu nebo z akutního CT mozku, kde je vyloučena jiná intrakraniální patologie (např. krvácení). U všech těchto pacientů je indikováno co nejčasnější zahájení mírné terapeutické hypotermie,

a pokud nejsou zjevné kontraindikace či zjevně špatná prognóza pacienta (dané např. kombinací doby od oběhové zástavy do zahájení protražované resuscitace nad 10 min, trvajících mydriázou zornic, vysokým věkem a známými závažnými komorbiditami), je indikována u pacientů se STEMI akutní koronarografie, event. primární PCI, stejně jako u hemodynamicky nestabilních pacientů s AKS bez ST elevací. Někdy je nutné rozhodovat o dalším terapeutickém postupu (např. použití levostranné srdeční podpory u selhávajícího tlumeného pacienta na umělé plicní ventilaci) bez znalosti neurologického stavu pacienta. Časné stanovení proteinu S-100B by mohlo napomoci lékařům při predikci neurologického stavu a rozhodování o dalším postupu u těchto závažných hraničních stavů. Zcela jistě nelze pouze na základě hodnoty proteinu S-100B rozhodovat o dalším terapeutickém postupu.

Limitace

Naše práce představuje svým rozsahem spíše pilotní projekt a je limitována menším množstvím vyšetřených pacientů po resuscitaci, nicméně vzhledem k relativní výjimečnosti souboru a ve srovnání s některými předchozími pracemi publikovanými v renomovaných periodikách [17] považujeme tento soubor za dostatečný k výše uvedenému zhodnocení.

Další limitací je, že nemáme dlouhodobé sledování pacientů a nevíme, jakým směrem se vyvíjí stav pacientů s CPC 2.

Zajímavé by bylo provést ve stejné skupině pacientů stanovení hladiny neuron-specifické enolázy a srovnání její prediktivní hodnoty s hodnotou S-100B. Hodnoty NSE byly dle [20] při přijetí do nemocnice srovnatelné ve skupinách s příznivou i nepříznivou neurologickou prognózou a ke zvýšení hodnot u pacientů s nepříznivou prognózou došlo až za 24hod po resuscitaci. Autoři práci uzavírají s tím, že S-100B je časnější a specifitější prediktor neurologické prognózy.

Na odběru proteinu S-100B nelze založit diagnózu a rovněž hodnota v rozmezí 0,23–1,64 $\mu\text{g/l}$ není významným informačním přínosem. Hodnoty S-100B nad 1,64 $\mu\text{g/l}$ a pod 0,23 $\mu\text{g/l}$ mohou být přínosem pro ošetřující personál, ale i pro informovanost rodiny pacienta.

Závěr

U pacientů s akutním koronárním syndromem bez oběhové zástavy jsou hodnoty S-100B při přijetí do nemocnice významně nižší než hodnoty u pacientů po KPR. U pacientů po KPR hodnota proteinu S-100B pod 0,23 $\mu\text{g/l}$ predikuje dobrou prognózu se specifitou 93 %, zatímco pacienti s hodnotou nad 1,64 $\mu\text{g/l}$ mají spíše špatnou neurologickou prognózu se specifitou 95 %. Tato pilotní práce má za úkol zejména seznámit širokou lékařskou veřejnost s novým biomarkerem, který by mohl být užitečný v péči o vysoce rizikové a finančně náročné pacienty s akutním koronárním syndromem po mimonemocniční resuscitaci. Je třeba rozsáhlejší studie ke stanovení definitivních závěrů o prognostickém významu, a zejména praktickém využití proteinu S-100B.

Práce byla podpořena grantem IGA NR 9894-4.

Literatura

1. Rea TD, Pearce RM, Raghunathan TE et al. Incidence of Out-of-Hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1455–1460.
2. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP et al. The incidence of sudden cardiac death in the general population. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 98–102.
3. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C et al. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008; 79: 350–379.
4. Rosario D. S-100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 637–668.
5. Tsoporis JN, Marks A, Haddad A et al. S100B Expression Modulates Left Ventricular Remode-

ling After Myocardial Infarction in Mice. Circulation 2005; 111: 598–606.

6. Cai XY, Lu L, Wang YN et al. Association of increased S100B, S100A6 and S100P in serum levels with acute coronary syndrome and also with the severity of myocardial infarction in cardiac tissue of rat models with ischemia-reperfusion injury. Atherosclerosis 2011; 217: 536–542.

7. Nagao K, Havashi N, Kanmatsuse K et al. Cardiopulmonary cerebral resuscitation using emergency cardiopulmonary bypass, coronary reperfusion therapy and mild hypothermia in patients with cardiac arrest outside the hospital. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 776–783.

8. Raabe A, Grolms C, Sorge O et al. Serum S-100B Protein in Severe Head Injury. Neurosurgery 1999; 45: 477–483.

9. Zongo D, Ribéreau-Gayon R, Masson F et al. S100-B protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury. Ann Emerg Med 2012; 59: 209–218.

10. Ruan S, Noyes K, Bazarian JJ et al. The economic impact of S-100B as a pre-head CT screening test on emergency department management of adult patients with mild traumatic brain injury. J Neurotrauma 2009; 26: 1655–1664.

11. Moritz S, Wernat J, Bele S et al. The Prognostic Value of NSE and S100B From Serum and Cerebrospinal Fluid in Patients With Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. J Neurosurg Anesthesiol 2010; 22: 21–31.

12. Nash DL, Bellolio MF, Stead LG. S100 as a Marker of Acute Brain Ischemia: A Systematic Review. Neurocrit Care 2008; 8: 301–307.

13. Ali MS, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. Br J Anaesth 2000; 85: 287–298.

14. Tamura A, Imamaki M, Shimura H et al. Release of serum S-100B protein and neuron-specific enolase after off-pump coronary artery bypass grafting with and without intracranial and cervical artery stenosis. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2011; 17: 33–38.

15. Mráček J, Holečková I, Lavička P et al. Vliv neuroprotektce na mozkové metabolické parametry při karotické endarterektomii. Čas Lék Čes 2011; 150: 489–493.

16. Rosén H, Rosengren L, Herlitz J et al. Increased Serum Levels of the S-100 Protein Are Associated With Hypoxic Brain Damage After Cardiac Arrest. Stroke 1998; 29: 473–477.

17. Böttiger BW, Möbes S, Glätzer R et al. Astroglial Protein S-100 Is an Early and Sensitive

Marker of Hypoxic Brain Damage and Outcome After Cardiac Arrest in Humans. Circulation 2001; 103: 2694–2698.

18. Lippi G, Aloe R, Numeroso F et al. The significance of protein S-100B testing in cardiac arrest patients. Clin Biochem 2011; 44: 567–575.

19. Derwall M, Stoppe C, Brücken D et al. Changes in S-100 protein serum levels in survivors of out-of-hospital cardiac arrest treated with mild therapeutic hypothermia: a prospective, observational study. Crit Care 2009; 13: R58.

20. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T et al. Serum S-100B is superior to neuron-specific enolase as an early prognostic biomarker for neurological outcome following cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation 2009; 80: 870–875.

MUDr. Mgr. Jiří Pařenica, Ph.D.

www.fnbrno.cz

e-mail: jiri.parenica@atlas.cz

Doručeno do redakce: 30. 11. 2011

Přijato po recenzi: 1. 1. 2012



FAKULTNÍ NEMOCNICE U SV. ANNY V BRNĚ

Děkujeme partnerům za podporu

XVII. postgraduální diabetologický seminář Brno 2012

9.–10. 3. 2012

hotel Holiday Inn, Brno

Pořádaný pod záštitou ČDS

Certifikován OSL ČLK 8 kredity



































Pharma Avalanche

Příhlášky na rok 2013 na www.diabrno.cz | Seminář organizuje: Lion Media, s.r.o. | www.lionmedia.cz, kongresy@lionmedia.cz