

PŮVODNÍ PRÁCE

NT-pro BNP a troponín I ako prognostické parametre septickej kardiomyopatie

Stachura Peter¹, Turek Zdeňek², Švábl Miroslav¹, Hausmann Dieter F.¹

¹Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum Bayreuth GmbH, Deutschland

²KARIM UK v Praze, LF v Hradci Králové a FN Hradec Králové

Anest. intenziv. Med., 24, 2013, č. 3, s. 169–178

SÚHRN

Cieľ štúdie: Srdcová dysfunkcia je významný faktor ovplyvňujúci prežívanie kriticky chorých pacientov. NT-pro BNP je vysoko prediktívny parameter funkčnej a troponín I morfolologickej srdcovej dysfunkcie u kriticky chorých septických pacientov. Cieľom bolo porovnať senzitivitu a špecifickosť NT-pro BNP a troponínu I u septických pacientov s markermi prežívania SOFA skóre a prokalcitonínom.

Typ štúdie: Prospektívna observatívna štúdia.

Typ pracoviska: Chirurgická jednotka intenzívnej starostlivosti, nemocnica III. typu.

Materiál a metóda: Kritériá na zaradenie do štúdie splnilo 16 prežívajúcich a 17 neprežívajúcich pacientov s ťažkou sepsou alebo septickým šokom. Analýza ROC kriviek bola uskutočňovaná sedem po sebe nasledujúcich dní ťažkej sepsy.

Výsledky: NT-pro BNP bol od tretieho dňa ťažkého septického priebehu signifikantne lepším prognostickým parametrom ako ostatné sledované parametre. (AUC na tretí deň = 0,850, cut-off hodnota ≤ 3910 pg/ml). Najvyššia hodnota AUC pre NT-pro BNP bola nameraná na štvrtý deň (AUC = 0,878) so senzitivitou 100 % (95% CI 66,4–100,0) a špecifickosťou 80 % (95% CI 44,4–97,5) pri cut-off hodnote $\leq 5\,473$ pg/ml. Troponín I dosahoval nedostačujúce výsledky v prvých dvoch dňoch ťažkej sepsy s postup-

ným zlepšením v nasledujúcich piatich sledovaných dňoch. Najvyššia hodnota AUC bola nameraná na štvrtý deň (AUC = 0,811).

Senzitivita najlepšej cut-off hodnoty ($\leq 0,1$ ng/ml) pre troponín I bola na štvrtý deň 100 % (95% CI 66,4–100,0) a špecifickosť 70 % (95% CI 34,8–93,3). Výsledky prokalcitonínu boli signifikantné iba na začiatku ťažkej sepsy. Najlepšia hodnota AUC pre prokalcitonín bola nameraná na prvý deň (AUC = 0,761). SOFA skóre korelovalo s prežívaním kriticky chorých septických pacientov od tretieho dňa a dosiahlo najlepšie hodnoty na šiesty deň (AUC = 0,795).

Záver: Hodnoty NT-pro BNP vyššie ako 3910 pg/ml a pozitívne hodnoty troponínu I u septických pacientov nad 65 rokov stanovené na tretí deň môžu byť včasnými ukazovateľmi rizikových pacientov s myokardiálnou dysfunkciou. Naďalej stúpajúce hodnoty NT-pro BNP a zvýšené hodnoty troponínu I počas ťažkej sepsy sú užitočné prognostické parametre nadradené nad iné prediktory prežívania. Rastúce hodnoty NT-pro BNP a troponínu I si vyžadujú precíznu diagnostiku a cieleňú terapiu septickej myokardiálnej dysfunkcie.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

natriumuretické peptídy – kardiálne troponíny – septická kardiomyopatia – diagnóza – prognóza

ABSTRACT

N-Terminal-Pro Brain Natriuretic Peptide (NT-pro BNP) and Troponin I as prognostic markers of septic cardiomyopathy

Objective: Cardiac dysfunction might be a considerable factor determining the outcome of critically ill patients. NT-pro BNP is highly predictive for the functional and

troponin I for the morphological heart dysfunction in septic, critically ill patients.

We compared the sensitivity and specificity of NT-pro BNP and troponin I in septic patients to the outcome markers SOFA score and procalcitonin.

Design: Prospective, observational trial.

Setting: Surgical Intensive Care Unit (SICU) at a tertiary care hospital.

Materials and Methods: The trial criteria were met by 16 survivors and 17 non-survivors with severe sepsis or septic shock. ROC curves analysis was made for seven consecutive days of severe sepsis.

Results: NT-pro BNP was a significantly better prognostic parameter than other parameters (AUC on day 3 = 0.850, cut-off value ≤ 3910 pg/ml) from the third day of severe sepsis. The highest AUC of NT-pro BNP was measured on day 4 (AUC = 0.878) with sensitivity of 100.0% (95% CI 66.4–100.0) and specificity of 80.0% (95% CI 44.4–97.5) by cut-off value $\leq 5\,473$ pg/ml. Troponin I showed insufficient results in the first two days of severe sepsis with continuous improvement in the next five observed days. The highest AUC was measured on day 4 (AUC = 0.811). The sensitivity of the best cut-off value of troponin I (≤ 0.1 ng/ml) on day 4 was 100.0% (95% CI 66.4–100.0) and specificity 70% (95% CI 34.8–93.3). Procalcitonin was significant at the beginning of severe sepsis only. The best AUC for procalcitonin was measured on day 1

(0.761). SOFA score correlated with the outcome of critically ill septic patients from day 3 and reached the best values on day 6 (AUC = 0.795).

Conclusions: NT-pro BNP values higher than 3910 pg/ml and positive troponin I values in septic patients over 65 years taken on day 3 could be an early marker of risk in patients with myocardial dysfunction. Continuously rising values of NT-pro BNP and higher levels of troponin I during severe sepsis are helpful prognostic markers, superior to other predictors of outcome. Rising values of NT-proBNP and troponin I need diagnostic precision and targeted therapy of septic myocardial dysfunction.

KEYWORDS

natriuretic peptides – cardiac troponins – septic cardiomyopathy – diagnosis – prognosis

ÚVOD

Septická kardiomyopatia je častejšie ochorenie ako sa doteraz predpokladalo. U kriticky chorých pacientov v septickom šoku dochádza k potenciálne reverzibilnej myokardiálnej depresii s prejavmi srdcového zlyhávania [1, 2]. Mnoho pacientov zomiera napriek sanácii septického ložiska a adekvátnej antibiotickej a podpornej liečbe. Dokázať včas a správne odhadnúť prognózu kriticky chorých septických pacientov je obtiažne. Klinický odhad objektivizujú skórovacie systémy a prognostické parametre [8, 9, 10, 11]. Kardiálne postihnutie je možné sledovať prostredníctvom zobrazovacích metód transtorakálnej alebo transezofageálnej echokardiografie, hemodynamickými parametrami a stanovením plazmatických koncentrácií biomarkerov [4, 5, 6]. Každý zo spôsobov verifikácie kardiálneho postihnutia v ťažkom septickom priebehu má svoje obmedzenia. Echokardiografické vyšetrenie je u kriticky chorých pacientov ovplyvňované účinkami katecholamínov, kvalitou obrazu a skúsenosťami vyšetrujúceho špecialistu. Hemodynamické parametre závisia do značnej miery od porúch rytmu, vážnych chlopňových chýb, ľavo-pravých srdcových skratov. Napriek tomu, že tieto parametre umožňujú dynamické sledovanie porúch srdcovej činnosti, nimi riadená terapia nepriniesla benefit v podobe zníženia mortality kriticky chorých pacientov [3]. Laboratórna diagnostika prostredníctvom biomarkerov troponínu alebo natriumuretických hormónov môže prispieť k odhaleniu porúch membránovej integrity kardiomyocytov a dilatácie srdcových predsiení a komôr [4]. Zmeny plazmatických koncentrácií biomarkerov sú ovplyvňované viacerými faktormi – poruchou renálnej činnosti, chlopňovými

chybami, účinkom inotropík, poruchami rytmu a inými, čo vplýva na ich senzitivitu, špecifickosť a klinickú výťažnosť [5].

Pri stanovovaní prognózy kriticky chorých septických pacientov má diagnostika srdcového zlyhávania rozhodujúci význam. Septická kardiomyopatia, ktorá je primárne stavom hibernácie, adaptačnej odpovede na oxygenačný stres, sa u rizikových pacientov môže pretransformovať na ireverzibilný proces [31]. Plazmatické koncentrácie NT-pro BNP a troponínu I sa v klinickej praxi počas ťažkého septického priebehu pravidelne nestanovujú. Dáva sa skôr prednosť exaktnejším hemodynamickým meraniam alebo echokardiografickému vyšetreniu napriek tomu, že NT-pro BNP je v klinickej kardiológii etablovaným parametrom v diagnostike srdcovej insuficiencie a troponín hlavným indikátorom morfológického poškodenia kardiomyocytov [6, 17]. Vylučovanie prohormónu proBNP sprevádza dilatáciu komorových stien myokardu a jeho účinkom je stimulácia natrium-urézy. Biologicky neaktívny N-terminálny fragment prohormónu pro BNP má vyššiu plazmatickú koncentráciu a stabilitu ako jeho aktívna časť BNP. Je preto preferovaným diagnostickým parametrom, napriek závislosti od pohlavia, veku, glomerulárnej filtrácie a medikamentózneho liečby. Kardiálne troponíny sú regulačnými proteínmi tenkých aktínových filament v svalovine srdca, ktoré sa pri poškodení myokardiálnych buniek uvoľňujú do krvného obehu. Počas ťažkého septického priebehu sú často ich plazmatické koncentrácie elevované. Limitáciou ich sledovania počas sepsy je závislosť na viacerých patologických zmenách (akútne renálne zlyhanie, pľúcna embólia, akútny koronárny syndróm).

SÚBOR PACIENTOV A METÓDA

Cieľom observačnej štúdie bolo posúdiť klinické opodstatnenie merania plazmatických koncentrácií NT-pro BNP a troponínu I počas siedmich dní ťažkého septického priebehu. Porovnať ich senzitivitu a špecifickosť s prognostickými parametrami SOFA skóre (Sequential Organ Failure Assessment score) a procalcitonínom (PCT) a určiť diskriminačné hodnoty pre NT-pro BNP a troponín I, ktoré sú spojené so zlou prognózou prežívania.

Z dôvodu observačného charakteru štúdie a vyhodnotenia bežných biochemických parametrov nebol, po konzultácii s lokálnou etickou komisiou, potrebný explicitný súhlas pacienta.

Prospektívna observačná štúdia bola uskutočnená v období od 1. 1. 2010 do 30. 6. 2011 na Klinike anesteziológie a intenzívnej medicíny v nemocnici Klinikum Bayreuth v Nemecku. V tomto období bolo hospitalizovaných konšekutívne 67 pacientov s diagnózou ťažkej sepsy (s minimálne jednou orgánovou dysfunkciou) alebo septického šoku (so systolickou hypotenziou pod 90 mmHg napriek adekvátnej infúznej liečbe). Príčinou ťažkého septického priebehu bola v 49 % prípadov peritonitída, 29 % pneumónia, 11 % infekcia mäkkých tkanív, 9 % pankreatitída a v 3 % pleuritída.

Kritériá pre zaradenie do štúdie:

- Ťažká sepsa alebo septický šok podľa ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine)
- Vek ≥ 65 rokov
- Procalcitonín ≥ 2 ng/ml
- Septický priebeh ≥ 5 dní
- Implicitný súhlas s liečbou na oddelení intenzívnej medicíny

Kritériá pre vyradenie zo štúdie:

- Akútny transmuralný infarkt myokardu
- Instabilná angína pectoris
- Kardiogénny šok
- Dekompenzovaná srdcová insuficiencia (NYHA IV)
- Obštrukčná alebo reštrikčná kardiomyopatia
- Zápalové ochorenia srdcového svalu a osrdcovníka
- Akútna pľúcna embólia
- Ťažké respiračné ochorenie (COPD štádium IV, globálna respiračná insuficiencia)
- Dekompenzovaná pečeňová cirhóza (Child-Pugh score C)
- Chronické zlyhanie obličiek na eliminačnej liečbe
- Stav po kardiopulmonálnej resuscitácii
- Hemoragický šok (≥ 5 l krvná strata v priebehu 24 hodín)
- Cievná mozgová príhoda

Začiatok merania bol prvý deň, v ktorom bol diagnostikovaný septický šok alebo ťažká sepsa verifikovaná hodnotou PCT nad 2,0 ng/ml. Hodnoty plazmatického procalcitonínu metódou LUMItest®PCT (B×R×A×H×M×S Diagnostica GmbH, Berlin) boli stanovované každodenne, rovnako ako hodnoty CRP a leukocytov. Pri hodnotách PCT pod 0,5 ng/ml v kontexte s klinickým stavom bol konštatovaný ukončený septický priebeh. Merania NT-pro BNP (Elecsys® proBNP, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) a troponínu I (Elecsys®TnI, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) boli vykonávané počas siedmich dní septického priebehu. SAPS II skóre a SOFA skóre bolo zaznamenávané každodenne. Z dôvodu spektra pacientov, sedácie a umelej pľúcnej ventilácie nebola v skórovacích systémoch zohľadnená GCS (Glasgow Coma Scale). Všetci pacienti boli liečení podľa medzinárodných odporúčaní Surviving Sepsis Campaign 2008 [7]. Pre sledované parametre (NT-pro BNP, troponín I, PCT, SOFA) bola každý deň stanovená senzitivita a špecifickosť. Pre vyhodnotenie správnej a falošnej pozitivity a negativity laboratórneho testu bola použitá ROC (Receiver Operating Characteristic curve) analýza. Analýzou ROC kriviek boli určené diskriminačné hodnoty laboratórnych parametrov s najlepším pomerom medzi senzitivitou a špecifickosťou (Youden index, 1950). Následne boli testom podľa DeLong et al. (1988) graficky znázornené AUC (Area under curve) pre sledované parametre a dni septického priebehu. Na štatistické spracovanie získaných dát bol použitý MedCalc Software, Version 12.2.1.

VÝSLEDKY

Po splnení kritérií na zaradenie do štúdie a vylúčení pacientov s limitujúcimi parametrami ostalo 16 pacientov, ktorí ťažký septický priebeh prežili a 17 pacientov, ktorí zomreli. V štúdiu ostalo 19 mužov a 14 žien. Priemerný vek pacientov v skupine, ktorá prežila, bol 71 rokov a v skupine, ktorá na následky sepsy zomrela 75 rokov. Priemerná doba hospitalizácie na oddelení intenzívnej starostlivosti bola u pacientov, ktorí prežili 31,5 dní a u zomierajúcich 11,7 dňa. Ťažkú sepsu bez známok septického šoku malo 7 pacientov. Pozitívna hemokultúra sa dokázala len v 18,2 % prípadov. Iničiálne SOFA skóre, rovnako ako SAPS II skóre, bolo v oboch skupinách pacientov veľmi podobné. Podiel akútneho renálneho zlyhania vyžadujúci intermitentnú hemodynamickú liečbu predstavoval 25 % v skupine prežívajúcich a 35,3 % v skupine neprežívajúcich. V skupine neprežívajúcich pacientov boli namerané počas siedmich dní septického priebehu výrazne vyššie hodnoty kreatinínu, NT-pro BNP, troponínu I a nižšie hodnoty procalcitonínu

a pomeru $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (tab. 1). Priemerná 24-hodinová bilancia tekutín počas siedmich dní septického priebehu bola v oboch skupinách porovnateľná. Transtorakálne echokardiografické vyšetrenie srdca bolo vykonané u 63,6 % pacientov. Klinicky relevantná systolická, diastolická dysfunkcia, pulmonálna hypertenzia alebo chlopňová chyba bola transtorakálnym echokardiografickým vyšetrením odhalená v 38,1 % prípadov. U neprežívajúcich pacientov boli v siedmich dňoch septického priebehu potrebné v priemere dvojnásobné dávky katecholamínov (viď tab. 1). Prostredníctvom analýz ROC kriviek boli stanovené hodnoty AUC pre parametre NT-pro BNP, troponín I, prokalcitonín a SOFA skóre počas jednotlivých dní septického priebehu (tab. 2). S výnimkou prokalcitonínu, ktorý dosahoval signifikantné hodnoty počas prvého a druhého dňa, boli hodnoty ostatných sledovaných parametrov jednoznačne signifikantné až od tretieho sledovaného dňa. Najlepšie hodnoty

AUC na tretí až šiesty deň dosahoval parameter NT-pro BNP, nasledovaný troponínom I, u ktorého bola nameraná najlepšia hodnota AUC na siedmy deň. SOFA skóre malo okrem šiesteho dňa horšie výsledky ako obidva sledované parametre.

Najoptimálnejší pomer medzi senzitivitou a špecifickosťou pre jednotlivé parametre (Younden index) bol pri hodnotách zhrnutých v tabuľke 3. Najlepšia diskriminačná hodnota pre NT-pro BNP bola na tretí deň $\leq 3\,910$ pg/ml s postupným nárastom až na hodnoty $\leq 5\,594$ pg/ml na piaty deň septického priebehu a následným poklesom na hodnoty $\leq 4\,912$ pg/ml počas šiesteho dňa. Podobný priebeh vykazoval aj troponín I, kde najlepšia diskriminačná hodnota stúpala z $\leq 0,05$ ng/ml na tretí deň na hodnotu $\leq 0,1$ ng/ml počas štvrtého dňa a následne klesla na hodnotu $\leq 0,05$ ng/ml na piaty deň septického priebehu. Diskriminačná hodnota SOFA skóre bez GCS merania bola nemenná a predstavovala 7 z 20 bodov (viď tabuľka 3).

Tab. 1 Demografická a klinická charakteristika skupín

	Skupina prežívajúcich	Skupina neprežívajúcich
Celkový počet pacientov	32 (47,8 %)	35 (52,2 %)
Počet pacientov zaradených do štúdie	16 (50 %)	17 (48,6 %)
Pohlavie muž/žena	13/3 (81,3 %/18,7 %)	6/11 (35,3 %/64,7 %)
Vek v rokoch	71,3 $\pm$ 5,8 (68,2–74,4)	75,7 $\pm$ 7,6 (71,8–79,6)
JIS hospitalizácia v dňoch	31,5 $\pm$ 14 (22,0–39,0)	11,7 $\pm$ 4,5 (9,3–13,9)
Ťažká sepsa/septický šok	4/12 (25 %/75 %)	3/14 (17,6 %/82,4 %)
Pozitívna hemokultúra	3 (18,8 %)	3 (17,6 %)
Iniciálne SOFA skóre bez GCS	7 $\pm$ 2,8 (5,5–8,5)	7,4 $\pm$ 2,4 (6,1–8,6)
Iniciálne SAPS II skóre bez GCS	38,9 $\pm$ 8,1 (34,6–43,3)	43,9 $\pm$ 12,1 (37,7–50,1)
Umelá pľúcna ventilácia (hod.)	451,8 $\pm$ 309,2 (287,1–616,6)	176,1 $\pm$ 134,6 (106,9–245,3)
Akútna hemodialyzačná liečba	4 (25 %)	6 (35,3 %)
Noradrenálín (ug/kg/min)	0,1 $\pm$ 0,1 (0,06–0,1)	0,2 $\pm$ 0,2 (0,1–0,2)
Denná bilancia tekutín (ml)	+ 1545	+ 1720
Horowitzov index $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	268,2 $\pm$ 75,1 (253,4–282,9)	229,6 $\pm$ 85 (213,5–245,7)
Kreatinín (mg/dl)	1,4 $\pm$ 1,4 (1,2–1,9)	2,0 $\pm$ 1,0 (1,8–2,3)
NT-pro BNP (pg/ml)	4195,9 $\pm$ 6610,8 (2631,2–5760,7)	19499,3 $\pm$ 20982,7 (14381,2–24617,4)
Troponín I (ng/ml)	0,07 $\pm$ 0,1 (0,04–0,11)	0,38 $\pm$ 0,7 (0,2–0,56)
Prokalcitonín (ng/ml)	10,7 $\pm$ 17 (7,3–14,1)	7,2 $\pm$ 13,5 (4,7–9,8)
Echokardiografické vyšetrenie	12 (75 %)	9 (52,9 %)
Echom verifikovaná ťažká systolická/diastolická dysfunkcia/pulmonálna hypertenzia	3/2/0 (25 %/16,7 %/0 %)	2/1/2 (22,2 %/11,1 %/22,2 %)
Poruchy rytmu (predsieňová fibrilácia, VT)	1 (6,3 %)	8 (47,1 %)
Relevantné chlopňové chyby (stenóza, insuficiencia)	0 (0 %)	2 (11,8 %)

Premenné hodnoty sú uvádzané v aritmetickom priemere $\pm$ štandardná odchýlka (SD) a s intervalom spoľahlivosti (95% CI).

Tab.2 Hodnoty analýzy ROC kriviek pre sledované parametre počas 7 dní septického priebehu

		Dni septického priebehu						
		Deň 1	Deň 2	Deň 3	Deň 4	Deň 5	Deň 6	Deň 7
NT-pro BNP	AUC	0,757	0,735	0,850	0,878	0,872	0,830	0,750
	CI	0,493 - 0,928	0,439 - 0,927	0,660 - 0,957	0,647 - 0,981	0,678 - 0,971	0,598 - 0,958	0,476 - 0,927
	p	0,041	0,107	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003	0,074
Troponin I	AUC	0,595	0,607	0,792	0,811	0,798	0,755	0,781
	CI	0,298 - 0,848	0,309 - 0,856	0,593 - 0,923	0,568 - 0,951	0,591 - 0,931	0,514 - 0,917	0,487 - 0,951
	p	0,595	0,534	0,004	0,008	0,002	0,035	0,067
PCT	AUC	0,761	0,718	0,537	0,587	0,508	0,635	0,571
	CI	0,581 - 0,892	0,531 - 0,862	0,355 - 0,711	0,397 - 0,760	0,313 - 0,700	0,429 - 0,810	0,360 - 0,765
	p	0,003	0,020	0,725	0,425	0,948	0,246	0,582
SOFA	AUC	0,568	0,675	0,778	0,775	0,731	0,795	0,713
	CI	0,385 - 0,739	0,490 - 0,827	0,577 - 0,914	0,549 - 0,923	0,517 - 0,887	0,558 - 0,940	0,494 - 0,877
	p	0,517	0,080	0,007	0,009	0,029	0,0068	0,052

NT-pro BNP = N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide, PCT = Prokalcitonín, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, AUC = Area under curve, CI = Confidence interval, p = nezávislý T-test

Tab. 3 Porovnanie sensitivity a špecifickosti signifikantných parametrov na 3. až 6. deň septického priebehu

Dni	NT-pro BNP				Troponin I				SOFA skóre			
	3	4	5	6	3	4	5	6	3	4	5	6
Se. (CI)	80,00 (51,9-95,7)	100,00 (66,4-100,0)	83,33 (51,6-97,9)	80,0 (44,4-97,5)	80,0 (51,9-95,7)	100,0 (66,4-100)	91,67 (61,5-99,8)	80,0 (44,4-97,5)	80,0 (51,9-95,7)	75,0 (42,8-94,5)	50,0 (21,1-78,9)	80,0 (44,4-97,5)
Šp. (CI)	83,33 (51,6-97,90)	80,0 (44,4-97,5)	84,62 (54,6-98,1)	70,00 (34,8-93,3)	83,33 (51,6-97,9)	70,0 (34,8-93,3)	61,54 (31,6-86,1)	80,0 (44,4-97,5)	83,33 (51,6-97,9)	80,0 (44,4-97,5)	92,31 (64,0-99,8)	80,0 (44,4-97,5)
Y	≤3910 pg/ml	≤5473 pg/ml	5594 pg/ml	≤4912 pg/ml	≤0,05 ng/ml	≤0,1 ng/ml	≤0,07 ng/ml	≤0,05 ng/ml	≤7 b	≤7 b	≤7 b	≤7 b

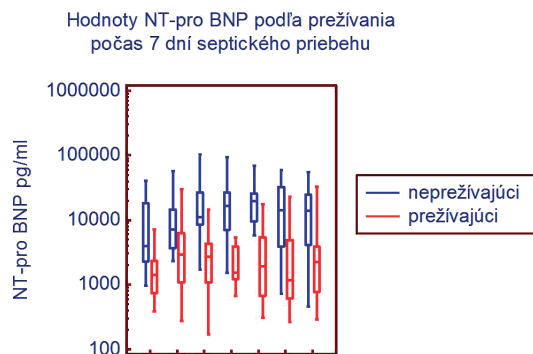
Se. = Sensitivita, Šp. = Špecifickosť, Y = Youden index, CI = Confidence interval, b. = bodov

DISKUSIA

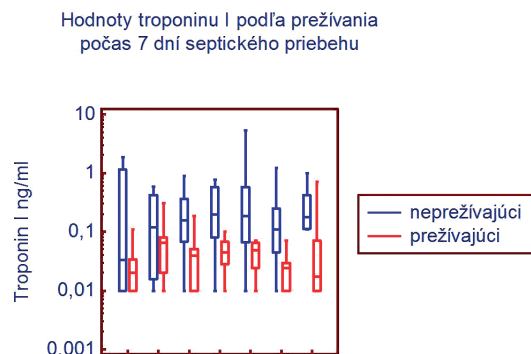
Napriek viacerým klinickým štúdiám, ktoré dokazujú koreláciu medzi závažnosťou septickej kardiomyopatie a plazmatickými koncentraciami NT-pro BNP a troponínu I, sa tieto parametre rutinne počas ťažkého septického priebehu nestanovujú [1, 2, 4, 5, 17]. Dôvody môžu byť rôzne. Argumentom proti využívaniu týchto biomarkerov môže byť ich závislosť na obličkových a iných orgánových zlyhaniach, hemodynamických zmenách a účinku katecholamínov, ktoré často sprevádzajú ťažký septický priebeh [29, 30]. V neposlednom rade ich

pravidelné použitie limituje vysoká cena (cena NT-pro BNP vyšetrenia 25 €, troponínu I 11,25 € podľa EBM, nemeckej jednotnej hodnotiacej mierky) a nízka terapeutická konsekvencia.

Mortalita ťažkej sepsy a septického šoku ostáva napriek etablovaníu moderných terapeutických postupov veľmi vysoká. V roku 2010 predstavovala v Nemecku podľa federálneho štatistického úradu 46,91 %, respektíve 60,43 %. Možnosť včasne stanoviť správnu prognózu kriticky chorých pacientov je napriek viacerým klinickým indikátorom obtiažne. Septický priebeh možno objektivizovať



Graf 1. Box and Whisker logaritmický graf hodnôt NT-pro BNP počas ťažkého septického priebehu



Graf 2. Box and Whisker logaritmický graf hodnôt troponínu I počas septického priebehu

prostredníctvom rôznych skórovacích systémov, napr. MPM (Mortality probability model), MDS (Multiorgan dysfunction score), SOFA (Sequential organ failure assessment), LODS (Logistic organ dysfunction score) [8, 9, 10]. Etablované skórovacie systémy na oddeleniach intenzívnej medicíny (Acute physiology and chronic health evaluation – APACHE II, Simplified acute physiology score – SAPS II) sú s väčšou alebo menšou presnosťou ukazovateľom prognózy kriticky chorých pacientov [11]. Kardiovaskulárna dysfunkcia je v skórovacích systémoch odhadovaná prostredníctvom srdcovej frekvencie, najvyššej alebo najnižšej hodnoty systolického tlaku krvi, prípadne podľa dávky katecholamínov. Tieto parametre sú výrazne ovplyvňované poruchami rytmu, algickými podnetmi, infúznou terapiou a inými faktormi, ktoré vplývajú na srdcovú kontraktilitu a systémovú vaskulárnu rezistenciu. Nezohľadňujú priamo morfológické a funkčné zmeny myokardu, čo by mohla byť príležitosť pre stanovovanie plazmatických koncentrácií NT-pro BNP a troponínu I.

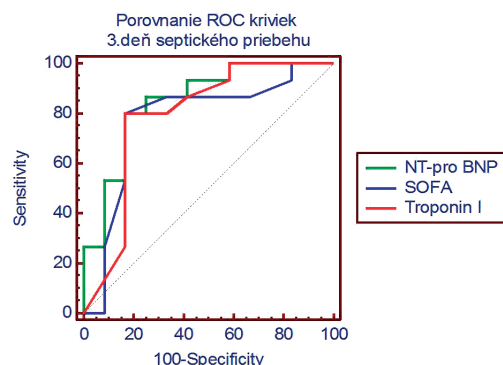
Viacere štúdie dokázali koreláciu vyšších hodnôt NT-pro BNP a troponínu I u pacientov s negatívnou prognózou ťažkého septického priebehu [1, 4, 5, 17, 22]. Merania sa zhodujú s výsledkami v prezentovanej štúdii. Pacienti s vyššími hodnotami NT-pro BNP a troponínu I mali horšiu prognózu ako pacienti s nižšími plazmatickými koncentraciami (viď tabuľka 1, grafy 1 a 2). Prežívajúcim pacientom hodnoty NT-pro BNP a troponínu I na tretí deň ťažkého septického priebehu kulminovali a postupne mali klesajúcu tendenciu. Pacientom s infaustnou prognózou plazmatické koncentrácie NT-pro BNP a troponínu I naďalej stúpali a svoje maximum dosahovali na štvrtý až piaty deň ťažkej sepsy. Hodnoty troponínu I na začiatku septického priebehu nekorelovali signifikantne s prognózou

prežívania, ich presnosť sa s pribúdajúcimi dňami zvyšovala. Od tretieho dňa boli pozitívne hodnoty troponínu I (diskriminačná hodnota $\leq 0,05$ ng/ml) spojené s horšou prognózou. Najlepšie hodnoty AUC pre troponín I (AUC = 0,811) boli namerané na štvrtý deň pri diskriminačnej hodnote $\leq 0,1$ ng/ml – viď tabuľky 2 a 3, graf 4).

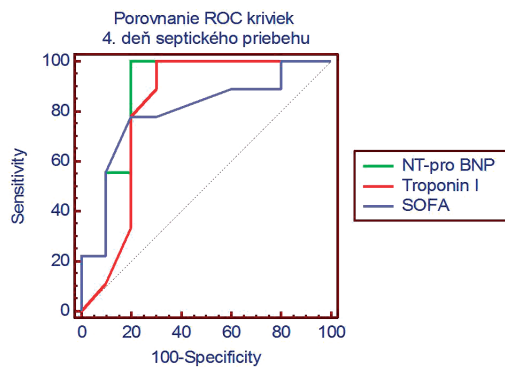
U prežívajúcich pacientov boli hodnoty NT-pro BNP rádo nižšie ako v skupine neprežívajúcich a kulminovali na tretí deň. Väčšina pacientov s kontinuálne vysokými hodnotami NT-pro BNP na následky sepsy zomrela. (Znázornené maximálne a minimálne hodnoty, 25–75 percentil a median.)

Perzistujúce zvýšené hodnoty troponínu I boli namerané u väčšiny neprežívajúcich pacientov. (Znázornené maximálne, minimálne hodnoty, 25–75 percentil a median.)

Na siedmy deň bola AUC hodnota pre troponín I dokonca najlepšia spomedzi sledovaných



Graf 3. Porovnanie ROC kriviek pre NT-pro BNP, troponín I a SOFA skóre na tretí deň septického priebehu (NT-pro BNP (AUC) = 0,850, troponín I (AUC) = 0,792, SOFA (AUC) = 0,778)

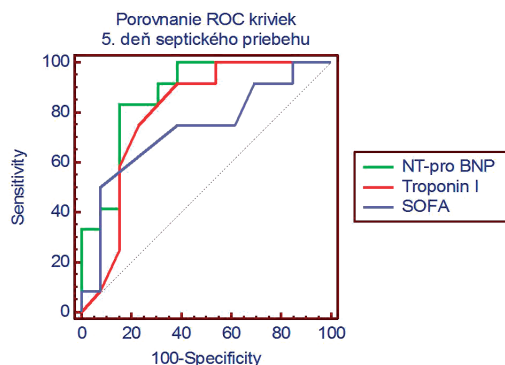


Graf 4. Porovnanie ROC kriviek pre NT-pro BNP, troponín I a SOFA skóre na štvrtý deň septického priebehu (NT-pro BNP (AUC) = 0,878, Troponin I (AUC) = 0,811, SOFA (AUC) = 0,794)

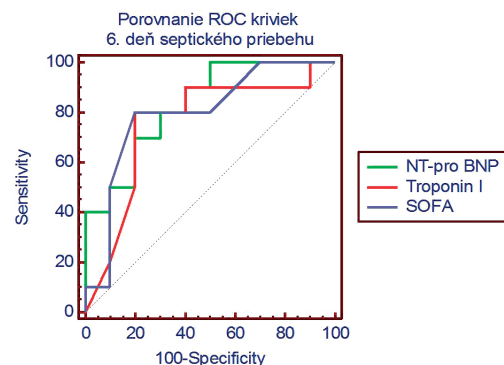
parametrov (AUC = 0,781). Od štvrtého dňa začala diskriminačná hodnota klesať a na šiesty deň dosahovala opäť hodnoty $\leq 0,05$ ng/ml, čo môže nasvädčovať tomu, že v septickom priebehu pomerne časté pozitívne hodnoty troponínu sa u prežívajúcich pacientov postupne normalizujú. V odbornej literatúre zvýšené hodnoty troponínu I u pacientov s ťažkou sepsou a v septickom šoku korelovali so závažnosťou ochorenia a prežívaním pacientov, ale v porovnaní so SOFA skórovacím systémom neprinesli vyššiu diskriminačnú schopnosť [17]. V prezentovanej štúdii dosahoval troponin I okrem šiesteho dňa o čosi lepšie výsledky ako SOFA skóre (viď tab. 2, grafy 3 a 4) – grafy 5 a 6. NT-pro BNP bol vo viacerých štúdiách definovaný ako nezávislý prognostický parameter nielen nemocničnej mortality, ale aj ťažkého septického priebehu [18, 20, 21, 22]. Podľa výsledkov tejto štúdie bola priemerná hodnota NT-pro BNP v skupine neprežívajúcich

pacientov takmer štvornásobne vyššia ako v skupine prežívajúcich (viď tab. 1, graf 1). NT-pro BNP dosahoval od tretieho dňa po šiesty deň septického priebehu najlepšie hodnoty AUC spomedzi všetkých sledovaných parametrov (viď tab. 2, grafy 3–6). Okrem absolútnych hodnôt NT-pro BNP sú prognosticky významné aj zmeny plazmatických koncentrácií natriumuretického hormónu u kriticky chorých pacientov v septickom šoku.

Mortalita signifikantne stúpala u pacientov, ktorých zmeny hodnôt NT-pro BNP boli vyššie ako 30%. Prediktívna presnosť SOFA skóre sa týmto spôsobom zvýšila z AUC 0,74 na hodnoty AUC 0,85 [19]. Túto hypotézu potvrdzuje aj postupný nárast diskriminačnej hodnoty NT-pro BNP v tejto štúdii. Z hodnôt ≤ 3910 pg/ml na tretí deň stúpala až na hodnoty $\leq 5\,594$ pg/ml počas piateho dňa (viď tab. 3). V odbornej literatúre sa diskriminačné hodnoty pre NT-pro BNP a troponin I, ktoré predpovedajú zlú prognózu, líšia [1, 4, 28]. Horšie výsledky NT-pro BNP a predovšetkým troponínu I na začiatku ťažkého septického priebehu sú porovnateľné so štúdiami, ktoré poukazovali na nepresnosti laboratórnych parametrov pri stanovení prognózy kriticky chorých pacientov. Ich senzitivita a špecifickosť počas septického priebehu, rovnako ako v tejto štúdii, stúpala [17, 20]. Podľa Charpentiera a kolektívu autorov boli prognosticky relevantné už hodnoty NT-pro BNP na druhý až tretí deň septického priebehu [5]. Podľa Mokarta et al. je NT-pro BNP nezávislým prognostickým parametrom u onkologických pacientov v septickom šoku už počas prvých 24 hodín [28]. V tejto štúdii dosahovali NT-pro BNP a troponin I najlepšie hodnoty AUC na štvrtý deň ťažkého septického stavu. Vyššie hodnoty NT-pro BNP a troponínu I v skupine neprežívajúcich pacientov mohli byť podmienené aj faktormi ovplyvňujúcimi ich plazmatické kon-



Graf 5. Porovnanie ROC kriviek pre NT-pro BNP, troponín I a SOFA skóre na piaty deň septického priebehu (NT-pro BNP (AUC) = 0,860, troponin I (AUC) = 0,798, SOFA (AUC) = 0,731)



Graf 6. Porovnanie ROC kriviek pre NT-pro BNP, troponín I a SOFA skóre na šiesty deň septického priebehu (NT-pro BNP (AUC) = 0,830, troponin I (AUC) = 0,755, SOFA (AUC) = 0,795)

centrácie. Hladiny NT-pro BNP sú vyššie u žien, stúpajú s vekom a sú podobne ako kardiálne troponíny ovplyvňované viacerými faktormi. V predkladanej štúdii bolo v skupine neprežívajúcich viac žien [64, 71], priemerný vek tejto skupiny bol o 4,4 roky vyšší ako prežívajúcich, akútnu hemodialyzačnú liečbu potrebovalo o 10,3 % viac pacientov, neprežívajúci pacienti potrebovali viac ako dvojnásobné dávky katecholamínov a bolo u nich diagnostikovaných výrazne viac arytmií (47,1 %) a relevantných chlopňových chýb (11,8 %) ako v skupine prežívajúcich pacientov (6,3 % arytmií a 0 % chlopňových chýb). U oboch skupín boli namerané podobné iniciálne hodnoty SOFA a SAPS II skóre a mali podobnú dennú bilanciú tekutín (viď tab. 1). Zjavná závislosť plazmatických koncentrácií NT-pro BNP a troponínu I od ovplyvňujúcich faktorov do značnej miery relativizuje optimálne diskriminačné hodnoty pre zaradenie pacientov do rizikovej skupiny, na druhej strane vplýva skôr pozitívne na prognostickú výťažnosť. Napriek výraznej variabilite, vysoké hodnoty NT-pro BNP a troponínu I poukazujú na patologické procesy v morfológii a činnosti srdca. Títo pacienti majú vyššie riziko úmrtia a mali by byť podrobení dôkladnej diagnostickej analýze. Štandardným vyšetrením by mala byť transtorakálna alebo transezofageálna echokardiografia. Počas septického šoku nedochádza len ku ľahšie diagnostikovateľnej systolickej dysfunkcii s lepšou prognózou, ale aj k diastolickej dysfunkcii. Tá je často spojená s horšou prognózou a je najlepšie merateľná prostredníctvom TDI (Tissue doppler imaging) metódy. Prognosticky významný sa ukazuje pomerčasnej transmitrálnej prietokovej rýchlosti ku včasnej diastolickej rýchlosti v oblasti anulu mitrálnej chlopne (E/e pomer). Pacienti, ktorým bol diagnostikovaný E/e pomer väčší ako 15, mali horšiu prognózu a vyšší počet komplikácií v postakútnom štádiu. Tejto skupine pacientov boli namerané aj vyššie hodnoty NT-pro BNP (priemerná hodnota 5622 pg/ml) ako u skupiny pacientov s pomerom menším ako 15 (priemerná hodnota NT-pro BNP 1254 pg/ml) [12]. Pacienti s diastolicou dysfunkciou mali aj v iných štúdiách horšiu prognózu a vyššie hladiny troponínu T a NT-pro BNP [13, 14]. V tejto štúdii sa systolická dysfunkcia dokázala v 23,8 % pacientov, ktorí boli podrobení echokardiografickému vyšetreniu, diastolická dysfunkcia v 14,3 % a pulmonálna hypertenzia v 9,5 % prípadov (viď tab.1). Pomerne zriedkavé patologické nálezy echokardiografického vyšetrenia môžu potvrdzovať, že septická myokardiálna dysfunkcia je často maskovaná vysokými dávkami katecholamínov a sepsou podmieneným nízkym systemickým vaskulárnym odporom. Meranie hemodynamických parametrov prispieva k plas-

tickejšiemu obrazu o zmenách srdcovej činnosti počas ťažkej sepsy. Z viacerých možností merania hemodynamických parametrov sa do popredia dostáva menej invazívna metóda analýzy pulzovej kontúry a transpulmonálneho termodilučného merania (PiCCO). Hemodynamické parametre získané prostredníctvom tejto metódy umožňujú cielene usmerňovať terapeutické zásahy počas ťažkého septického priebehu. Ako prognostický parameter sa v literatúre uvádza extravaskulárna pľúcna tekutina (EVLW) a funkčný srdcový index (CFI). Prežívanie kriticky chorých pacientov koreluje s hodnotami extravaskulárnej pľúcnej tekutiny. U septických pacientov s fatálnou prognózou boli priemerné hodnoty EVLW 14,5 ml/kg, zatiaľ čo u prežívajúcich pacientov boli namerané hodnoty v priemere 9,1 ml/kg. AUC pre najvyššiu hodnotu EVLW bola 0,649 [15]. Vysoké hladiny EVLW nad 16 ml/kg v troch po sebe nasledujúcich dňoch boli spojené so syndrómom ARDS a predpovedali infaustnú prognózu so senzitivitou 100% a špecifickosťou 80% [16]. Priemerný funkčný srdcový index (CFI) u septických pacientov bez chronickej srdcovej insuficiencie, ktorí na následky sepsy zomreli, bol 3,5 a u prežívajúcich pacientov 6,7 [16].

Analýza ROC kriviek potvrdila dosahovanie signifikantných hodnôt AUC v prvý a druhý deň septického priebehu len pre plazmatické koncentrácie prokalcitonínu. V ďalšom priebehu prognostická hodnota PCT nebola signifikantná. Paradoxne v skupine prežívajúcich pacientov bola priemerná hodnota prokalcitonínu vyššia ako u pacientov s negatívnou prognózou (10,67 ng/ml ku 7,24 ng/ml) – viď tabuľka 1.

Napriek súčasnej liečbe sepsy podľa odporúčaní medzinárodnej septickej spoločnosti, sa u 10–20 % pacientov v septickom šoku nedarí normalizovať hemodynamické parametre, čo môže súvisieť so sepsou indukovanou myokardiálnou dysfunkciou [23, 32]. Parametre NT-pro BNP a kardiálne troponíny môžu byť práve u týchto pacientov včasným indikátorom závažnosti myokardiálnej dysfunkcie a iniciovať adekvátnu terapiu. Hlavným katecholamínom, zvyšujúcim systémovú vaskulárnu rezistenciu vazoplegických ciev počas septického priebehu, je noradrenalin a pri refraktérnom šoku aj vazopressin (AVP). U pacientov, kde sa hemodynamickými parametrami stanoví nízky srdcový výdaj, sa ako preferované inotropikum používa dobutamín. Kalciový senzibilizátor levosimendan môže mať, pre účinok zvyšujúci odpoveď kardiálnych myofilamentov na kalcium a nezávislosť na beta-adrenergnej stimulácii, pozitívny efekt na ťažkú myokardiálnu dysfunkciu [24, 25]. Napriek viacerým pozitívnym účinkom v experimentálnych štúdiách na zvieratách, sa aplikácia levosimendanu počas septického šoku opiera len

o dve klinické štúdie. Podľa Morelliho boli u pacientov liečených levosimendanom pozorované vyššie hodnoty kardiálneho indexu, systémovej vaskulárnej rezistencie, a nižšie dávky katecholamínov [25]. Kardioprotektívna liečba počas septickej myokardiálnej dysfunkcie je stále predmetom diskusie. Kardioprotektívny účinok beta-blokátorov, statínov a dihydropyridínov bol kontroverzne diskutovaný vo viacerých štúdiách a zatiaľ nevedol k definitívnym odporúčaniam odborných spoločností. Moderné trendy v terapii septickej kardiomyopatie, ktoré selektívne bránia v deštrukcii kardiomyocytov septickou noxou, sú v štádiu experimentálneho vývoja. Antagonizovanie toll-like receptorov na kardiomyocytoch alebo imunokompetentných bunkách sa v experimentálnych štúdiách javí ako možnosť pozitívne zasiahnuť do kaskády zápalových procesov v organizme a znížiť myokardiálnu dysfunkciu [26, 27].

Prezentovaná štúdia má viacero limitácií. Ako najväčší deficit je vnímaná absencia hemodynamických parametrov, ktoré na oddelení intenzívnej medicíny v Klinikum Bayreuth neboli štandardne merané u všetkých pacientov s ťažkým septickým priebehom. Z celkového počtu 33 pacientov zaradených do štúdie boli hemodynamické parametre merané len u 12 pacientov, bez možnosti štatistického vyhodnotenia. Nízky počet pacientov, ktorí spĺňali kritériá na zaradenie do štúdie, sa prejavil aj pri ojedinelej absencii hodnôt NT-pro BNP a troponínu I, ktoré mohli čiastočne ovplyvniť výsledok analýzy ROC krivky. Pre iné zameranie a cieľ štúdie chýba závislosť sledovaných parametrov na obličkových funkciách. Homogénnosť porovnávaných skupín nebola napriek prísnyim vylučovacím kritériám celkom optimálna. Skupina prežívajúcich pacientov bola v priemere mladšia, s menším počtom pacientov v septickom šoku. Z dôvodu týchto obmedzení by mali byť výsledky štúdie podrobené kontrolným meraniam vo väčšej kohorte septických pacientov. Rovnako diskriminačné hodnoty uvádzané v štúdiu by mali byť vnímané v kontexte pacientov nad 65 rokov a s hore uvedenými obmedzeniami.

ZÁVER

Výsledky štúdie potvrdzujú hypotézu, že stúpajúce hodnoty NT-pro BNP a troponínu I sú spojené so zlou prognózou kriticky chorých pacientov s ťažkou sepsou. Meranie ich plazmatických koncentrácií u pacientov s ťažkým septickým priebehom je klinicky opodstatnené a prispieva k monitorovaniu septickej kardiomyopatie, môže včas poukázať na závažné morfológické a funkčné zmeny srdca a je doplňujúcim prognostickým pa-

rametrom. Pozitívne hodnoty troponínu I a hodnoty NT-pro BNP nad 3910 pg/ml na tretí deň septického priebehu diskriminujú rizikových pacientov, ktorí vyžadujú ďalšie diagnostické a terapeutické postupy s cieľom intenzifikovať úsilie o reverzibilitu septickej kardiomyopatie. Podľa výsledkov štúdie sa zdá byť opodstatnené stanovovať plazmatické koncentrácie NT-pro BNP a troponínu I na tretí až šiesty deň septického priebehu. Pacienti nad 65 rokov, ktorých hodnoty NT-pro BNP sú na tretí deň vyššie ako 3 910 pg/ml alebo majú pozitívny troponín I, by mali byť podrobení dôkladnému echokardiografickému vyšetreniu s cieľom liečby systolickej alebo diastolickej myokardiálnej dysfunkcie. Naďalej stúpajúce plazmatické koncentrácie NT-pro BNP a troponínu I na piaty deň (hodnoty NT-pro BNP > 5 594 pg/ml alebo troponín I > 0,06 ng/ml) signalizujú závažnú myokardiálnu dysfunkciu so zlou prognózou prežívania.

LITERATÚRA

1. Almog, Y. et al. Plasma level of N terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker in critically ill patients. *Anesth. Analg.*, 2006, 102, p. 1809–1815.
2. Müller-Werdan, U. et al. Septische Kardiomyopathie. *Intensivmed*, 2006, 43, p. 486–497.
3. Uchino, S. et al. Pulmonary artery catheter versus pulse contour analysis: a prospective epidemiological study. *Crit. Care*, 2006, p. R174.
4. Maeder, M. Sepsis-Associated Myocardial Dysfunction: Diagnostic and Prognostic Impact of Cardiac Troponins and Natriuretic Peptides. *Chest*, 2006, 129, p. 1349–1366.
5. Charpentier, J. et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 660–665.
6. Nielsen, L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *European Journal of Heart Failure*, 2004, 6, p. 63–70.
7. Dellinger, R. P. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intens. Care Med.*, 2008, 34, p. 17–60.
8. Bouch, D. C., Thompson, J. P. Severity scoring systems in the critically ill. *Continuing Education in Anaesthesia, Crit. Care & Pain*, 2008, 8, p. 181–185.
9. Minne, L., Abu-Hanna, A., Jonge, E. de Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit. Care*, 2009, 12, p. R161.
10. Higgins, T. L. et al. Assessing contemporary intensive care unit outcome: An updated Mortality Probability Admission Model (MPMO-III)*. *Crit. Care Med.*, 2007, 35, p. 827–835.
11. Khwannimit, B., Bhurayanontachai, R. The performance of customised APACHE II and SAPS II in predicting mortality of mixed critically ill patients in a Thai medical intensive care unit. *Anaesth. Intensive Care*, 2009, 37, p. 784–790.

12. Galrinho, A. et al. Prognostic implications of tissue Doppler in patients with dilated cardiomyopathy. *Rev. Port. Cardiol.*, 2006, 25, p. 781–793.
13. Landesberg, G. et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur. Heart J.*, 2012, 33, p. 895–903.
14. Sturgess, D. J. et al. Prediction of hospital outcome in septic shock: a prospective comparison of tissue Doppler and cardiac biomarkers. *Crit. Care*, 2010, 14, p. R44.
15. Sakka, S. et al. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest*, 2002, 122, p. 2080–2086.
16. Phillips, C., Chesnutt, M., Smith, S. Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival. *Crit. Care Med.*, 2008, 36, p. 69–73.
17. Røsjø, H. et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intens. Care Med.*, 2011, 37, p. 77–85.
18. Liu, D. et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with severe sepsis and septic shock. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2011, 42, p. 369–373.
19. Park, B. et al. Prognostic utility of changes in N-terminal pro-brain natriuretic Peptide combined with sequential organ failure assessment scores in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome concomitant with septic shock. *Shock*, 2011, 36, p. 109–114.
20. Cuthbertson, B. H. et al. B-Type natriuretic peptide and the prediction of outcome in patients admitted to intensive care. *Anaesthesia*, 2005, 60, p. 16–21.
21. Park, M. S. et al. Prognostic utility of changes in N-terminal pro-brain natriuretic Peptide combined with sequential organ failure assessment scores in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome concomitant with septic shock. *Shock Augusta Ga*, 2010, 36, p. 109–114.
22. Banach, M. et al. NT-proBNP levels correlate with organ failure in septic patients: a preliminary report. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej Online*, 2006, 60, p. 632–636.
23. Levy, M. M. et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intens. Care Med.*, 2010, 36, p. 222–231.
24. Vaitis, J. et al. Use of levosimendan in myocardial dysfunction due to sepsis. *Crit. Care*, 2009, 13, p. P165.
25. Morelli, A. et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.*, 2005, 31, p. 638–644.
26. Tavener, S. A. et al. Immune cell Toll-like receptor 4 is required for cardiac myocyte impairment during endotoxemia. *Circ. Res.*, 2004, 95, p. 700–707.
27. Leon, C. G. et al. Discovery and Development of Toll-Like Receptor 4 (TLR4) Antagonists: A New Paradigm for Treating Sepsis and Other Diseases. *Pharm Res.*, 2008, 25, p. 1751–1761.
28. Mokart, D. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an early prognostic factor in cancer patients developing septic shock. *Critical Care*, 2007, 11, p. R37.
29. Van Kimmenade, R. R. et al. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide: a mechanistic study in hypertensive subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 53, p. 884–890.
30. Raymond, I. et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart*, 2003, 89, p. 745–775.
31. Flierl, M. et al. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis. *Molecular Medicine*, 2008, 14, p. 327–336.
32. Romero-Bermejo, F. J. et al. Sepsis-induced Cardiomyopathy. *Current Cardiology Reviews*, 2011, 7, p. 163–183.

Čestné prehlásenie: Práca nebola publikovaná v žiadnom odbornom časopise. Výsledky štúdie boli prezentované posterovou formou na medzinárodnom kongrese vo Weimare – Weimar sepsis update 2011 v dňoch 7–10. 9. 2011 a formou prednášky na 19. kongrese slovenských anesteziológov v Piešťanoch, dňa 17. 5. 2012.

Autor vyhlasuje, že nemá, rovnako ako jeho koautori, žiaden konflikt záujmov. Na štúdiu sa žiadnym spôsobom nepodieľala farmaceutická firma.

Do redakcie došlo dne 10. 7. 2012.

Do tisku prijato dne 20. 2. 2013.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Peter Stachura, MBA

Klinik für Anästhesie und operative
Intensivmedizin

Klinikum Bayreuth GmbH

Preuschwitzerstr. 101

D - 95445 Bayreuth

e-mail: stachurka@hotmail.com

MUDr. Zdeňek Turek, Ph.D.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní
medicíny

Fakultní nemocnice Hradec Králové

Sokolská tř. 581

500 05 Hradec Králové

e-mail: zdenek.turek@fnhk.cz