

Ad Doporučení České společnosti klinické biochemie ke stanovení biochemických markerů poškození myokardu

Každý lékař, v kterémkoliv medicínském oboru a po celou dobu své profesní aktivity, musí řešit vážné dilema: sám nestačí – při sebevětší snaze – zvládnout, zhodnotit a použít lavinu nových informací, poznatků a dovedností, které se stále objevují.

Běžně dostupné monografie, které má po ruce, jsou dost často příliš obecné, světově proslulé „bible“ oborů (v klinické biochemii svého času např. Richterich, v současnosti Thomas, Braunwald aj. v kardiologii) jsou jen zřídka dostupné, stejně jako jejich ekvivalenty na elektronických médiích. Navíc všechny se nemohou vyhnout skutečnosti, že vycházejí převážně z osobních znalostí a zkušeností jednotlivých autorů.

Dnešní doba vyžaduje účinnější přístupy a řešení. Jedním z nich jsou návody (guidelines), definice, doporučení (recommendations), které připravují národní, stále častěji však mezinárodní kolektivy odborníků; takové dokumenty vycházejí především z rigorózní expertní analýzy výsledků pečlivě a cíleně připravených studií s definovanými kritérii vstupů a výstupů a formulují závěry splňující kritéria medicíny založené na důkazech. Dokumentují absolutní a relativní přínos i nedokonalost (rizika) diagnostických a terapeutických postupů, jejich možností i limitů. Dnes již nemůže být sporu o tom, že znalost a respektování takových dokumentů významně přispívá k optimalizaci péče o nemocného, ke zlepšení jeho dalšího života a v neposlední míře i k lepšímu využívání prostředků vynakládaných na zdravotní péči.

První guidelines v kardiologii vyšly zřejmě v roce 1980. Jak první americké, tak postupně mezinárodní dokumenty tohoto typu byly vždy připravovány s vědomím, že budou mít jen dočasnou platnost, že budou postupně renovovány, upravovány. Platí to také o analogických dokumentech, které postupně vznikaly v jednotlivých medicínských oborech na bázi národních odborných společností. V roce 2007 vyšly mj. tři velmi závažné dokumenty určené především pro kardiologickou praxi.

Zřejmě nejzávažnějším dokumentem je **Universal Definition of Myocardial Infarction**, na jehož přípravě se podílely European Society of Cardiology, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association a World Heart Federation. Koncizně připravený dokument zásadního významu byl připravován od r. 2003, je v podstatě druhou redefinicí, respektive třetí definicí akutního infarktu myokardu. Je výsledkem vyvážené spolupráce expertní skupiny špičkových kardiologů s jednotlivými odbornými pracovními skupinami (Biomarker, EKG, Imaging, Intervention, Clinical Investigation, Global Perspective a Implementation Groups).

Druhým dokumentem je **American College of Cardiology / American Heart Association 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable**

Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction.

Jedná se o publikaci na úrovni monografie (157 stran, 957 literárních citací), kde jsou brilantně zpracovány zásady komplexní péče o nemocné s nestabilní anginou/non-ST-infarktem myokardu. Na přípravě se rovněž podílely odborné společnosti pro kardiovaskulární angiografii a intervence, hrudní chirurgii, pro kardiovaskulární a plicní rehabilitaci aj. V seznamu autorů, spolupracovníků a recenzentů však překvapivě není uveden žádný ze známých špičkových amerických pracovníků z laboratorní medicíny, kteří se věnují problematice biomarkerů poškození myokardu. Snad proto se autoři – přes výjimečnou kvalitu dokumentu – nevyhnuli změně pojmů [JACC, 2007, 50, 7, s. e8], když ztotožňují detekovatelnou koncentraci troponinu s koncentrací odpovídající 99. percentilu referenčního souboru.

Dokument americké **National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines** se zabývá využitím srdečních troponinů, natriuretického peptidu typu B (BNP), respektive N-terminálního proBNP peptidu (NT-proBNP), u poškození myokardu jiné etiologie, než jsou akutní koronární syndrom a srdeční selhání. Jeho autory jsou – přibližně stejným dílem – jak pracovníci v oboru laboratorní medicíny, tak i špičkoví kardiologové. Ve srovnání s oběma předchozími dokumenty může být příkladem velmi vstřícné, doplňující se spolupráce se zaměřením na dosud jen nesystémově řešenou oblast laboratorní diagnostiky.

Pokusil jsem se o stručnou charakteristiku všech tří dokumentů, protože dokumentuje dvě zásadní skutečnosti pro jejich přípravu: každý dokument tohoto typu musí úzkostlivě respektovat cíl, který chce řešit, a podle toho je třeba zajistit pro jeho přípravu vhodné pracovníky, a *vice versa* autorský kolektiv svým složením ve značné míře určuje validitu výsledného dokumentu.

Koncem roku 2006 dal výbor České společnosti klinické biochemie ČLS JEP popud k přípravě **Doporučení České společnosti klinické biochemie ke stanovení biochemických markerů poškození myokardu** (dále jen Doporučení). V této souvislosti jsme byli (B. Friedecký a M. Engliš) výborem požádáni o vytvoření autorské pracovní skupiny a organizační zajištění její práce.

Výchozí a zásadní premisou přípravy Doporučení byla shoda všech spolupracovníků pečlivě respektovat oblast působnosti klinického biochemika na jedné straně, a kardiologa na straně druhé; stanovení markerů poškození myokardu přispívá – mimo jakoukoliv pochybnost a často rozhodujícím způsobem – při stanovení diagnózy, sledování průběhu onemocnění a efektu zvolené léčby a ke stanovení míry rizika a prognózy onemocnění. Ve všech těchto oblastech je však pro konečný výsledek rozhodující znalost, úsudek, zkušenost.

nost a dovednost ošetřujícího lékaře. Doporučení ČSKB je proto určeno především pracovníkům v oboru klinické biochemie, řeší optimální praxi analýzy a preanalytických podmínek stanovení markerů poškození myokardu, snaží se v maximální míře stanovit parametry laboratorní praxe a klinikovi poskytnout jednoznačné údaje o použitelnosti laboratorních výsledků a informací pro jeho práci.

Od samého začátku práce na přípravě Doporučení jsme však měli na mysli i možnost, že by připravený

dokument mohl být výchozím momentem pro navázání spolupráce České společnosti klinické biochemie a České kardiologické společnosti v oblasti indikace a interpretace stanovení markerů poškození myokardu při přípravě jejich doporučení.

*Prof. MUDr. M. Engliš, DrSc.
Katedra klinické biochemie IPVZ, Praha*

Přesnost a pravdivost výsledků měření – hledání souvislostí

Článek L. Dohnala et al., publikovaný v tomto čísle našeho časopisu [1], uvádí srovnávací data přesnosti a vychýlení u čtyř různých analytických systémů. Neobvyklá a zajímavá je konfrontace klasických laboratorních analyzátorů se systémy POCT. Současná konfrontace činidel v klasické formě roztoků („mokrý“ chemie) s činidly aplikovanými formou „suché“ chemie zajímavost údajů ještě zvyšuje. Jedna věc je však prezentace statistických výsledků, druhá jejich posouzení při použití v diagnosticko-terapeutickém procesu. Která kritéria jsou k takovému hodnocení vůbec k dispozici?

První z používaných kritérií je odvozeno z hodnot biologických variací analytů. Přesnost měření nemá přesahovat polovinu intraindividuální biologické variace, vychýlení čtvrtinu celkové biologické variace [2]. Příslušné hodnoty biologických variací pro velký počet analytů lze nalézt na známé webové doméně <http://www.westgard.com> (v oddíle Quality requirements).

Dalším kritériem je porovnání hodnot přesnosti a vychýlení v jednotlivých laboratořích s hodnotami, které uvádějí výrobci ve svých pracovních dokumentacích. Laboratorní hodnoty a data výrobců IVD nemají být statisticky významně odlišné [3]. Toto kritérium je základem verifikace analytických systémů. Verifikace potvrdí, nebo nepotvrdí shodu mezi proklamovanými daty výrobce a schopností laboratoře dosáhnout jich v praxi.

Třetím kritériem mohou být hodnoty uváděné v mezinárodních doporučeních. Typickým příkladem je požadavek na přesnost měření kardiálních troponinů, kdy hodnota CV (%) nemá přesahovat 10,0 [4].

Čtvrtým kritériem, které by mohlo být uvažováno, je vyhodnocení vztahu mezi tolerančním limitem externího hodnocení kvality, přesností a vychýlením pomocí six sigma přístupu za použití vztahu [5]:

$$[\text{Toleranční limit (\%)} - b (\%)] / CV (\%)$$

Hodnota tohoto zlomku (sigmometrie) by měla být větší než 3,0.

Přesnost měření se kalkuluje za podmínek opakovatelnosti – v sérii, mezilehlé přesnosti v dlouhém časovém intervalu a ve stejné laboratoři a reprodukovatelnosti – mezi laboratořemi [6]. Uvedená kritéria jsou vždy vztažena k hodnotě mezilehlé přesnosti. Ta je stanovitelná v procesu vnitřní kontroly

kvality, zatímco reprodukovatelnost je jedním z výstupních dat externího hodnocení kvality. V práci Dohnala et al. [1] se mezilehlá přesnost ovšem ještě označuje dříve platným termínem reprodukovatelnost, rezervovaným nyní pro mezilaboratorní experimenty.

Pro ilustraci použijeme příklad stanovení plazmatické glukózy. Odvozením z hodnot biologických variací získáme hodnotu přesnosti CV (%) $\leq 2,9$ a vychýlení b (%) $\leq 2,2$.

Výrobce (Roche) uvádí ve svém standardním operačním postupu přesnost CV (%) $\leq 2,0$, hodnota vychýlení není vyčíslena. V draftu aktualizovaného doporučení Americké asociace klinické chemie pro laboratorní diagnostiku diabetes mellitus [7] se uvádí hodnota přesnosti CV (%) $\leq 2,2$ při nulovém vychýlení. „Nulové“ vychýlení může být považováno za rovné rozšířené nejistotě referenčního materiálu, což zhruba odpovídá hodnotě b (%) = 1,0.

U sigmometrie počítáme s tolerančním limitem 10 % tak, jak je obvykle používán v řadě programů externího hodnocení kvality. Při různě zvolených hodnotách bias potom obdržíme škálu odpovídajících hodnot přesnosti CV (%). Vychýlení 1% odpovídá CV (%) $\leq 3,0$, pro vychýlení 2% je hodnota CV (%) $\leq 2,7$. Hodnotě vychýlení b = 3 % odpovídá CV (%) = 2,3 a hodnotě vychýlení 4 % CV (%) = 2,0.

Je zjevné, že různá kritéria, používaná k charakterizaci hodnot přesnosti a vychýlení, neposkytují zcela identické výsledky. Neexistuje tedy kritérium obecně platné a rigidní, nicméně rámcově se k představě o požadavcích na přesnost a vychýlení přece jen lze na slušné úrovni vzájemně srovnatelnosti přiblížit.

Dovolím si ještě poznámku na závěr. V úvodu uvedené práce [1] si kladou autoři za cíl zjistit, zda jsou výsledky dosažené pomocí systémů POCT a klasických analyzátorů pro velké (core) laboratoře zaměnitelné. Odpovědi se nedočkáme a je to tak dobře. Je jasné, že tyto výsledky jednak zaměnitelné nejsou, jednak jejich zaměnitelnost není cílem, protože jejich zamýšlený účel je rozdílný. POCT systémy slouží k získání rychlé orientační informace u lůžka pacienta, výsledky klasických analyzátorů by měly poskytnout mnohem komplexnější laboratorně diagnostickou informaci.

Literatura

1. **Dohnal, L., Kloudová, M., Čechák, P.** Porovnání některých charakteristik výsledků čtyř analytických systémů pro 12 základních biochemických analytů. *Klin. Biochem. Metab.*, 2008, 15, 1, s. 33–39.
2. **Fraser, C. G., Hyltoft-Petersen, P., Ricós, C., Haeckel, R.** Proposed quality specifications for imprecision and inaccuracy of analytical systems for clinical chemistry. *Eur. J. Clin. Chem. Biochem.*, 1992, 30, p. 311–317.
3. EP15-A2. *User verification of performance for precision and trueness*. CLSI 2006. Dostupné na: <http://www.nccls.org>.
4. National academy of clinical biochemistry and IFCC committee for standardization of markers of cardiac damage. Laboratory medicine practice guidelines. Analytical issue for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Clin. Chem.*, 2007, 53, p. 547–551.
5. **Gras, J. H., Philippe, M.** Application of the six sigma concept in clinical laboratories: a review. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2007, 45, p. 789–796.
6. ISO/IEC Guide 99: 2007. *International vocabulary of metrology. Basic and general terms (VIM)*. Geneva 2007. Dostupné na <http://www.bipm.org>.
7. National academy of clinical biochemistry. *Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus*. Update. Draft january 2008. Dostupné na <http://www.aacc.org> v oddíle Resource centers v pododdíle Laboratory medicine Practice Guidelines(LMPG).

RNDr. B. Friedecký, Ph.D.