

Doporučení České společnosti klinické biochemie ke stanovení biochemických markerů poškození myokardu

Friedecký, B., Engliš, M., Franeková, J., Jabor, A., Kratochvíla, J., Schneiderka, P.,
Tichý, M., Zima, T.

schváleno 29.11.2007

OBSAH

1.	Cíle doporučení	2
2.	Srdeční troponiny (cTn)	2
2.1.	Klinický význam	2
2.2.	Klasifikace cTn	2
2.3.	Uvolňování cTn z kardiomyocytu	2
2.4.	Molekulární formy cTn v krvi	2
2.5.	Srovnatelnost analytických výsledků stanovení cTnT a cTnI	3
2.6.	Časování odběrů ke stanovení cTn	3
3.	CK-MB izoenzym kreatinkinázy	3
3.1.	Klinický význam	3
3.2.	Charakteristika, uvolňování CK-MB z kardiomyocytu	3
3.3.	Časování odběrů ke stanovení CK-MB (mass)	4
4.	Myoglobin	4
4.1.	Klinický význam	4
4.2.	Charakteristika a uvolňování myoglobinu z kardiomyocytu	4
4.3.	Časování odběrů ke stanovení myoglobinu	4
5.	Natriuretické peptidy (NP)	4
5.1.	Klinický význam	4
5.2.	Charakteristika	4
5.3.	Klasifikace	4
5.4.	Uvolnění NP z kardiomyocytu	5
5.5.	Molekulární formy NP v krvi	5
5.6.	Srovnatelnost analytických výsledků	5
5.7.	Časování odběrů ke stanovení NP	5
6.	Některé novější markery srdečního poškození	6
6.1.	Markery lokálního a systémového zánětu	6
6.2.	Markery ischemie a/nebo nekrózy myokardu (8)	6
7.	Nedoporučené markery srdečního poškození	7
8.	Doba odezvy pro stanovení srdečních biomarkerů (Turn Around Time, TAT)	7
9.	Časná stratifikace rizika u nemocných s podezřením na AKS na bázi současného stanovení několika srdečních biomarkerů	7
10.	Markery srdečního poškození: point of care testing (POCT)	7
11.	Informace poskytované výrobcí souprav ke stanovení kardiálních biomarkerů klinickým laboratořím (IVDD 98/79 EC, zák. 123/2000 Sb., vládní nařízení 453/2004 Sb.)	8
11.1.	Identifikace shody souprav ke stanovení biomarkerů	8
11.1.1.	Údaje o systému měření	8
11.1.2.	Preanalytické údaje	8
11.1.3.	Informace o interferencích	8
11.1.4.	Informace o rozhodovacích mezích (cut-off, decision limit, medical decision limit)	8
11.1.4.2.	CK-MB (mass)	9
11.1.4.3.	Myoglobin	9
11.1.4.4.	Natriuretické peptidy	9
12.	Požadavky na analytickou způsobilost rutinních laboratořích	9
13.	Literatura	10

1. Cíle doporučení

Stručný přehled požadavků na postupy před měřením (preanalytiku) a při měření (analytiku) biochemických markerů poškození myokardu.

2. Srdeční troponiny (cTn)

2.1. Klinický význam

Srdeční troponiny používané v klinické diagnostice jsou orgánově specifické (kardiospecifické) biochemické markery při ischemickém poškození myokardu u akutních koronárních syndromů (AKS) a při poškození myokardu jiné etiologie a patogeneze (3, 6). Při podezření na tuto onemocnění mají být vždy vyšetřovány.

Při odpovídající klinické symptomatologii je vzestup koncentrace cTn považován za důsledek ireversibilní (definitivní) nekrózy myokardu; vždy má být hodnocen jednak ve vztahu ke stanovení diagnózy onemocnění, jednak současně a nezávisle pro stratifikaci rizika dalšího vývoje kardiovaskulárních komplikací.

Dlouhodobě (měsíce, roky) a trvale zvýšené koncentrace cTn, především cTnT, v podstatně menší míře i cTnI, jsou časté – bez klinické symptomatologie AKS - u nemocných v konečné fázi renálního selhání (end stage renal disease, ESRD) a významně korelují s rizikem jejich celkové mortality ; koncentrace cTn má proto být u nich průběžně sledována. Při podezření na vznik AKS se u těchto nemocných hodnotí míra vzestupu koncentrace cTn ve srovnání s předchozí („bazální“) zvýšenou koncentrací cTn, analogicky jako u nemocných bez ESRD.

2.2. Klasifikace cTn

cTn jsou strukturální proteiny tropomyosinového komplexu myocytů příčně pruhovaného svalstva. Patří k nim :

- a) srdeční troponin I (cTnI)
- b) srdeční troponin T (cTnT)
- c) troponin C, identický v kardiomyocytech (c) a myocytech kosterního svalstva (s), (cTnC, sTnC)

2.3. Uvolňování cTn z kardiomyocytu

Při akutní ischemické nekróze u AKS a u poškození myokardu jiné etiologie a patogeneze dochází k vzestupu cTn v krvi po 2 až 4 hodinách. Na rozdíl od jiných markerů nekrózy myokardu pokračuje postupné uvolňování cTn z již nekrotických myofibril kardiomyocytu a podmiňuje tím trvání zvýšených koncentrací cTn v krvi řadu (7 až 14) dní.

Uvolněné množství cTn je úměrné rozsahu nekrózy, výsledná aktuální koncentrace cTn v krvi však může být ovlivněna rychlostí vzniku nekrózy, rozsahem reperfúze (spontánní nebo medikamentózní) a tzv. reperfúzním poškozením myokardu.

2.4. Molekulární formy cTn v krvi

cTnI

volný cTnI, binární komplex cTnI-cTnC, ternární komplex cTnT-cTnI-cTnC, redukované, oxidované a fosforylované izoformy volného i v uvedených komplexech vázaného cTnI, jednoznačně neprokázané a blíže nedefinované fragmenty cTnI.

cTnT

volný cTnT, ternární komplex cTnT-cTnI- cTnC, fragmenty cTnT (8 až 25 kDa).

2.5. Srovnatelnost analytických výsledků stanovení cTnT a cTnI

- a) Podle všech dosud zveřejněných mezinárodních doporučení poskytují u AKS oba cTn v diagnostice a při stratifikaci rizika dalšího vývoje kardiovaskulárních komplikací rovnocenné klinické informace ; per analogiam se to předpokládá i u poškození myokardu při jiné etiologii a patogenezi onemocnění, důkazy však zatím chybějí (1, 2, 4).
- b) Produkce souprav ke stanovení cTnT je dosud omezena jen na jednoho výrobce, metoda je standardizovaná, tj. zjištěné koncentrace cTnT jsou srovnatelné v místě i čase.
- c) Soupravy ke stanovení koncentrace cTnI produkuje tč. více než 10 výrobců; podle výrobní provenience se soupravy významně liší jednak analytickou citlivostí, jednak klinickou efektivitou, protože používají rozdílné protilátky a kalibrátory. Výsledky zjištěné soupravami různé výrobní provenience nelze srovnávat a to ani tehdy, udávají-li např. dva různí výrobci stejné koncentrace pro hodnotící kritéria; klinická interpretace výsledků je srovnatelná jen v rámci jedné metody výrobce, není srovnatelná u rozdílných metod a generací souprav produkovaných tímto výrobcem. Návaznost metod pro stanovení cTnI na referenční standard SRM[®]-NIST 2921 přispívá k vyšší úrovni harmonizace výsledků, neumožňuje však standardizaci stanovení cTnI (5).

2.6. Časování odběrů ke stanovení cTn

První odběr má být proveden vždy při přijetí nemocného k vyšetření, další obvykle za 6 až 9 hodin později. U AKS má stanovení cTn v intervalu 6 až 9 hod. po přijetí zpravidla nejvyšší diagnostickou senzitivitu. Pokud při trvající klinické symptomatologii AKS jsou výsledky z prvních dvou odběrů negativní, doporučuje se další stanovení v intervalu 12-24 hodin. Sériové stanovení cTn v kratších intervalech zvyšuje v těchto případech významně zachytnost pozitivních výsledků.

3. CK-MB izoenzym kreatinkinázy

3.1. Klinický význam

CK-MB je marker nekrózy kardiomyocytu ; v současnosti představuje náhradní alternativu v případech, kdy není k dispozici stanovení cTn. Je stále doporučovaným kardiomarkerem k detekci extenze (reinfaktu) myokardu v době, kdy v krvi přetrvává vysoká koncentrace cTn . Standardem je stanovení hmotnostní koncentrace CK-MB (CK-MB mass), dříve používané stanovení koncentrace katalytické aktivity CK-MB se již nedoporučuje, protože nedosahuje diagnostické senzitivity CK-MB (mass).

3.2. Charakteristika, uvolňování CK-MB z kardiomyocytu

Diagnosticky významná cytosolová frakce CK-MB se u zdravého člověka podílí 1% až 3% na celkovém množství CK myokardu. Podíl CK-MB se v cytosolu kardiomyocytu za řady fyziologických (opakovaná vytrvalostní svalová aktivita) i patologických (chronická zátěž myokardu, hypertrofie LK srdeční, chronické myopatie a myodystrofie aj.) okolností může zvýšit na 20% až 30%. CK-MB je v malé míře zastoupena i v kosterním svalstvu, bránici, děloze, prostatě aj.; uvedené okolnosti vysvětlují závislost fyziologické koncentrace CK-MB v krvi na pohlaví (rozdíly v mase kosterního svalstva) i na etnické příslušnosti a její nižší diagnostickou senzitivitu a specifickou při diagnóze poškození myokardu ve srovnání s cTn.

Při akutní ischemické nekróze kardiomyocytů resp. při nekróze myokardu jiné etiologie a patogenezy dochází k vzestupu koncentrace CK-MB v krvi za 3 až 10 hodin po začátku onemocnění, koncentrace dosahuje maxima přibližně za 24 hodin a vrací se k normě do 48 až 72 hodin.

Klinická senzitivita stanovení CK-MB (mass) při detekci nekrózy myokardu je ve srovnání se stanovením cTn nižší, k signifikantnímu vzestupu koncentrace CK-MB dochází až při rozsahem větší nekróze myokardu.

3.3. Časování odběrů ke stanovení CK-MB (mass)

Je shodné s časováním odběrů ke stanovení cTn, tj. při přijetí nemocného a po 6 až 9 hodinách po přijetí; při klinickém podezření na extenzi (reinfarkt) akutního infarktu myokardu (AIM) se provádí první odběr při začátku klinické symptomatologie, další po 3 až 5 a 6 až 9 hodinách.

4. Myoglobin

4.1. Klinický význam

Myoglobin je časný, ale orgánově nespecifický marker nekrózy myokardu. Je použitelný k časně diagnóze AKS u nemocných, u kterých došlo k příznakům onemocnění 3 až 6 hodin před přijetím, kdy ještě nemusí docházet k vzestupu koncentrací cTn.

Pro vyloučení (rule-out) diagnózy AKS je významná vysoká negativní prediktivní hodnota stanovení myoglobinu (90% po 6 hodinách po začátku onemocnění).

Je použitelným markerem k detekci extenze AIM (reinfarktu) v době, kdy v krvi přetrvává vysoká koncentrace cTn.

4.2. Charakteristika a uvolňování myoglobinu z kardiomyocytu

Myoglobin je cytosolový protein myocytů příčně pruhovaného svalstva. Vzhledem ke své nízké relativní molekulové hmotnosti (17 kDa) uniká při nekrobióze myocytu rychle do lymfatického a krevního oběhu. K vzestupu koncentrací myoglobinu v krvi dochází již 1 až 2 hodiny po začátku onemocnění, koncentrace kulminují - závisle na přítomnosti spontánní nebo medikamentózní reperfuze - během 4 až 10 hodin, vracejí se k normě do 24 hodin. Má velmi krátký biologický poločas (10 až 20 minut), při nekróze kardiomyocytů je proto jen zřídka vylučován do moči. Přítomnost myoglobinu v moči je téměř vždy projevem poškození kosterního svalstva.

Vzestup koncentrace myoglobinu v krvi může být podmíněn poruchou funkce ledvin.

4.3. Časování odběrů ke stanovení myoglobinu

- Při přijetí nemocného a další vyšetření v intervalu 2 až 6 hodin po začátku onemocnění. Vyšetření po 12 hodinách po začátku onemocnění již nemá význam.
- Při podezření na extenzi AIM (reinfarkt) je časování odběrů stejné jako u CK-MB (mass).

5. Natriuretické peptidy (NP)

5.1. Klinický význam

V klinické praxi jsou hodnoceny jako indikátory selhávání srdce jako pumpy (bez ohledu na jeho etiologii) a jako projev aktivace jednoho ze základních neurohumorálních systémů regulace srdeční výkonnosti.

5.2. Charakteristika

Natriuretické peptidy (dále jen NP) jsou cirkulující hormony, významně zasahující do homeostázy vody a iontů. Jsou produkovány v řadě orgánů, klinicky nejvýznamnější je jejich syntéza v myokardu. Způsobují vzestup glomerulární filtrace, natriurézy a diurézy, v cévách vasodilataci, mají obecný kardioprotektivní účinek.. Blokují neurohumorální systém renin-angiotenzin-aldosteron, působí jako antagonisté sympatiku.

5.3. Klasifikace

Látky s natriuretickou aktivitou lze rozdělit na vlastní natriuretické peptidy a s nimi související molekuly a na ostatní látky s natriuretickými vlastnostmi. Za natriuretické peptidy v užším slova

smyslu se považují pouze hormonálně aktivní látky se 17-tičlenným kruhem uzavřeným disulfidovým můstkem a genově související molekuly a fragmenty (TAB.1.)

TABULKA 1.

Klasifikace molekulárních forem s natriuretickou aktivitou a látek souvisejících

Vlastní natriuretické peptidy s hormonální aktivitou	ANP a urodilatin
	BNP
	CNP
	DNP
	PNP, VNP a další
Fragmenty natriuretických peptidů	NT-proANP, LANP, VSDL, KP, NT-proBNP a další
Ostatní látky s natriuretickou aktivitou	adrenomedulin, angiotenzin (1-7), bradykinin, digoxinu/ouabainu podobné imunoreaktivní látky (kardenolidy), bufodienolidy (marinobufagenin a další), LLU-alfa, guanylinu podobné peptidy, VIP, dopamin, prolaktin, NO a další

V klinické praxi se v současnosti komerčně dostupnými soupravami stanovují síňový natriuretický peptid (atriový natriuretický peptid, ANP), komorový natriuretický peptid (BNP), proBNP (prekursor BNP), N –terminální fragmenty ANP (NT-proANP) a BNP (NT-proBNP).

5.4. Uvolnění NP z kardiomyocytu

ANP je skladován ve formě sekrečních granulí v cytosolu síňových kardiomyocytů a jeho uvolnění je okamžité, řádově v desítkách sekund až v minutách. BNP není skladován analogickým způsobem a vzestup jeho koncentrace v krvi je dána rychlou aktivací jeho syntézy v kardiomyocytech komor. Vzestup koncentrace BNP v krvi je však velmi rychlý, řádově v minutách až desítkách minut.

5.5. Molekulární formy NP v krvi

Otázka není dosud jednoznačně uzavřena, řadu cirkulujících forem NP (TAB.1) mohou jednotlivé diagnostické soupravy stanovovat s rozdílnou specifičností. V případě BNP, NT-proBNP a proBNP jsou všechny formy v krvi přítomny současně a proBNP může tvořit část imunoreaktivity detekované jednotlivými analytickými testovacími soupravami ke stanovení BNP resp. NT-proBNP.

5.6. Srovnatelnost analytických výsledků

V současnosti neexistuje srovnatelnost mezi výsledky měřících systémů jednotlivých výrobců; není dostupný primární referenční materiál.

Podle dosud zveřejněných mezinárodních doporučení (1, 2) poskytuje stanovení BNP i NT-proBNP jak u nemocných s dominující klinickou symptomatologií dušností při diferenciaci její kardiální nebo extrakardiální etiologie, tak i u nemocných s podezřením na AKS při stratifikaci rizika jejich dalších kardiovaskulárních komplikací rovnocenné klinické informace.

5.7. Časování odběrů ke stanovení NP

- U nemocných s klinicky dominující dušností se provádí odběr ihned při přijetí ; výsledek vyšetření přispívá především k diferenciální diagnostice kardiální a extrakardiální etiologie dušnosti.

- U hemodynamicky nestabilních nemocných a u nemocných s již aktuálně dosaženým stupněm hemodynamické stabilizace (především u nemocných s podezřením nebo diagnózou AKS) je doporučena doba odběru 2 až 3 den po přijetí a kontrolní vyšetření s odstupem 1 až 2 týdnů; výsledky vyšetření přispívají k stratifikaci rizika vývoje srdeční dysfunkce a/nebo selhání.

6. Některé novější markery srdečního poškození

6.1. Markery lokálního a systémového zánětu

- a) **C-reaktivní protein (CRP)**. U nemocných s klinickou symptomatologií AKS s ischemií a/nebo nekrózou myokardu je vzestup koncentrace CRP především důsledkem nespecifické reakce organismu na akutní zátěž. Koncentrace CRP při přijetí nemocného a v časně fázi onemocnění vyšší než 15 mg/l jsou spojeny s vysokým rizikem nepříznivého vývoje onemocnění (srdeční smrt, rekurentní srdeční komplikace).

Při primární prevenci koronární nemoci a u kardiálně stabilizovaných nemocných s AKS (nejméně 1 měsíc před a po AKS) jsou přetrvávající koncentrace CRP vyšší než 3 mg/l spojeny s vysokým rizikem rekurentního onemocnění, koncentrace nižší než 1 mg/l s nízkým rizikem.

Význam změn CRP pro predikci vzniku AKS, pro stanovení diagnózy a volbu léčby není dosud průkazný.

Interpretaci koncentrací CRP v krvi znesnadňuje jeho vysoká biologická a analytická variabilita.

- b) **CD40 ligand (CD40 L)** je protein buněčné membrány trombocytů. Při jejich aktivaci v destabilizovaných aterosklerotických placích je uvolňován do krve jako solubilní CD40 L (sCD40 L); je markerem aktuální trombogenní aktivity.
- c) **Myeloperoxidáza (MPO)** je enzym secernovaný aktivovanými neutrofily, monocyty a makrofágy v průběhu destabilizace aterosklerotických plaků.
- d) **Pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A)** patří do skupiny insulinu podobných růstových faktorů a má metaloproteinázovou aktivitu. Podílí se na destrukci fibrózního krytu aktivovaného plaku.
- e) Při lipolýze fosfolipidů v aktivovaném plaku dochází k uvolňování a vzestupu koncentrace **cholinu v krvi (whole blood choline, WBCHO)**; krevní sérum nebo plazma nejsou ke stanovení vhodné.

Recentní práce prokazují vzestup koncentrací sCD40 L, MPO, PAPP-A, cholinu v časně fázi vzniku AKS, kdy zřejmě ještě nedošlo k prokazatelné nekróze kardiomyocytů s následným vzestupem koncentrace cTn. Uvedené markery mohou přispívat k časně stratifikaci vysokého rizika vývoje onemocnění. V současnosti však většinou chybí vhodné resp. standardizované metody jejich stanovení, údaje o rozhodovacích hodnotách, doporučení pro časování odběrů, především však kriticky zhodnocené závěry velkých klinických studií o skutečném přínosu jejich stanovení. Problémem zůstává skutečnost, že k vzestupu koncentrací všech uvedených markerů může docházet i u extrakardiálních onemocnění.

6.2. Markery ischemie a/nebo nekrózy myokardu (8)

- a) **Ischemií modifikovaný albumin (IMA)**

K vzestupu IMA dochází již po několika minutách ischemie myokardu (např. v průběhu angioplastiky), k normě se zvýšené hodnoty vrací během 6 až 12 hodin. Diagnostická senzitivita IMA je při přijetí nemocných v časně fázi AKS vyšší než pro cTn, vyšetření je používáno k časnému vyloučení ischemie (rule-out) u nemocných s bolestí na hrudi a nízkou prevalencí AKS. K nespecifickému vzestupu koncentrace IMA dochází při ischemii centrálního nervového systému a v oblasti gastrointestinálního traktu, ne však při ischemii kosterního svalstva.

- b) **Volné** (na albumin nevázané) **mastné kyseliny (free fatty acids, FFA)**
K zřetelnému vzestupu koncentrací FFA dochází po krátkce trvající ischemii (např. při angioplastice). Koncentrace FFA zřetelně stoupá při hladovění.
- c) Ve fázi časně myokardiální ischemie dochází k aktivaci fosfolipáz a lipolýze fosfolipidů sarkolemy kardiomyocytů s uvolněním **cholinu (whole blood choline, WBCHO)**.
- d) **BB izoenzym glykogén-fosforylázy (GP-BB)** je časný, ale nespecifický marker nekrózy, podle některých údajů ale i nekróze předcházející časně ischemie myokardu.
- e) **Vazebný protein pro mastné kyseliny (fatty acid binding protein, FABP)** je cytosolový protein o nízké (14 až 15 kDa) relativní molekulové hmotnosti. Srdeční izoforma FABP (H-FABP) však není orgánově specifická, vyskytuje se v nižší koncentraci také v myocytech kosterního svalstva, v ledvinách a mozku.
Při ischemii a/nebo nekróze myokardu se FABP uvolňuje do krve velmi rychle, s vzestupem koncentrace v krvi již za 2 hodiny po začátku onemocnění, s maximem mezi 4. až 8. hodinou a návratem k normě již za 24 až 30 hodin. Diagnostická senzitivita a specifická pro AIM je analogická jako u myoglobinu.

Uplatnění těchto markerů v současné klinické praxi je – ze stejných důvodů, které jsme uvedli u markerů lokálního a systémového zánětu - malé.

7. Nedoporučené markery srdečního poškození

Stanovení koncentrací katalytické aktivity aminotransferáz, laktátdehydrogenázy, izoenzymů laktátdehydrogenázy, 3-hydroxybutyrátdehydrogenázy, kreatinkinázy, CK-MB izoenzymu kreatinkinázy a izoform CK jako markerů srdečního poškození není vhodné.

8. Doba odezvy pro stanovení srdečních biomarkerů (Turn Around Time, TAT)

- a) Maximální doporučená doba odezvy (tj. časový interval od ordinace vyšetření do doby sdělení výsledku) má být do 60 minut.
- b) U nemocných ošetřovaných na koronárních jednotkách intenzivní péče má být maximální doba odezvy do 30 minut.
- c) Uvedené požadavky na TAT vyžadují přípravu a uplatňování systému rychlého transportu, neprodleného převzetí a přednostního vyšetření materiálu v laboratoři a jejich trvalou kontrolu.

9. Časná stratifikace rizika u nemocných s podezřením na AKS na bázi současného stanovení několika srdečních biomarkerů

Doporučuje se paušální stanovení koncentrací cTn, NP a CRP při přijetí nemocných s podezřením na AKS v režimu velmi krátké TAT s cílem co nejrychlejší identifikace rizika dalšího nepříznivého vývoje onemocnění.

10. Markery srdečního poškození: point of care testing (POCT)

- V současnosti jsou komerčně dostupné systémy POCT k průkazu nekrózy myokardu (cTnT, cTnI, CK-MB mass, myoglobin), k identifikaci akutního (především) srdečního selhání (BNP, NT-proBNP) a hodnocení zánětu (CRP).
- Jako biologických vzorků se používá pro měření krev nebo plazma. Postupy POCT jsou určeny především pro pracoviště intenzivní kardiologické péče k usnadnění diagnózy AIM; měly by být používány v situacích, kdy nelze docílit stanovení srdečních markerů s TAT do 60 minut. Přínos

jejich použití v terénní praxi při prvním kontaktu lékaře s nemocným není zatím jednoznačně stanoven.

- Analytické parametry měření POCT se nemají lišit od parametrů dosažených pro stejné markery na laboratorním pracovišti. Uživatel nesmí srovnávat výsledky POCT paušálně s výsledky stanovenými na laboratorním pracovišti. Výsledky stanovené různými soupravami POCT vzájemně nekorelují. Při zavádění metod POCT je třeba zjistit úroveň korelace výsledků POCT a laboratorního pracoviště a v případě potřeby používat rozdílná interpretační měřítka.

11. Informace poskytované výrobcí souprav ke stanovení kardiálních biomarkerů klinickým laboratořím (IVDD 98/79 EC, zák.123/2000 Sb., vládní nařízení 453/2004 Sb.)

11.1. Identifikace shody souprav ke stanovení biomarkerů

Soupravy používané ke stanovení kardiálních biomarkerů musí být označeny evropskou značkou shody CE, harmonizovaným symbolem IVD (nebo nápisem „Pro in vitro diagnostiku“) a doplněny návodem v českém jazyce.

11.1.1. Údaje o systému měření

- a) Údaje o použitých protilátkách (monoklonální, polyklonální), druhová specifikace.
- b) Údaje o kalibraci, popis použitého kalibrátoru, u výrobců souprav ke stanovení cTnI údaje o návaznosti kalibrátoru na referenční materiál SRM[®]-NIST 2921.
- c) Údaje o rozsahu ekvimolární reakce s dosud známými molekulárními formami detekovaného biomarkeru v krvi.
- d) Údaje o přesnosti, mezi detekce, mezi stanovitelnosti, pracovním rozsahu měření.
- e) Informace o kontrolních materiálech systému vnitřní kontroly kvality.

11.1.2. Preanalytické údaje

- a) Doporučený druh materiálu k vyšetření; pokud lze použít více druhů materiálů, mají být uvedeny informace o systémových rozdílech při jejich použití.
- b) Pro každý používaný materiál musí být uvedeny údaje o vhodných odběrových nádobkách (sklo, plast).
- c) Při použití krevního séra údaje o použitelnosti a případné interferenci separačních gelů.
- d) Při použití plazmy nebo krve údaje o doporučených antikoagulanciích a jejich koncentracích.
- e) Nezbytné jsou údaje o možnostech skladování materiálů (teplota, maximální přípustná doba skladování, resp. druh a koncentrace inhibitoru proteolýzy).

11.1.3. Informace o interferencích

Producenti analytických souprav poskytují údaje o prokázané nebo možné interferenci stanovení, především o vlivu RF, myších (HAMA) a jiných heterofilních protilátek, protilátek proti komponentám analytické soupravy, fibrinových mikroresiduí, při vyšetřování ikterických, hemolytických a lipémických materiálů a u vysokých koncentrací často používaných léků.

11.1.4. Informace o rozhodovacích mezích (cut-off, decision limit, medical decision limit)

11.1.4.1. Srdeční troponiny

Stanovení diagnózy

- a) Hodnotu cut-off pro jednotlivé analytické soupravy ke stanovení cTn udává výrobce, který současně poskytuje údaje o způsobu jejího stanovení.

- b) Doporučuje se používat pouze jednu hodnotu cut-off a to jak v diagnostice AKS, tak i v diagnostice poškození myokardu jiné etiologie a patogeneze.
- c) Hodnota doporučeného cut-off odpovídá koncentraci 99. percentilu hodnot cTn referenčního souboru zdravých osob mladších 60 let bez anamnézy srdečního onemocnění; hodnota doporučeného cut-off nezávisí na pohlaví a u dospělých osob na věku; hodnoty cut-off u dětí nejsou dosud stanoveny, v klinické praxi se používají hodnoty cut-off dospělých osob.
- d) Požadovaná přesnost měření pro hodnotu cut-off a hodnoty vyšší je $CV \leq 10\%$; má být stanovena během 20 dní podle návodu CLSI A-2:2004 (7).
- e) Relativně vysoké nároky na přesnost stanovení hodnoty cut-off jsou spojeny s mírným snížením klinické senzitivity stanovení cTn při diagnostice AIM, současně však významně snižují riziko falešně pozitivních výsledků resp. diagnóz u populace s nízkou prevalencí AIM (značná část nemocných přijímaných a vyšetřovaných pro bolest na hrudi)

Stratifikace rizika kardiovaskulárních lézí

Při stratifikaci rizika rekurentních kardiovaskulárních komplikací u nemocných s AKS je hodnocení koncentrací cTn v krvi významně odlišné jakékoliv detekovatelné koncentrace cTn, tj. vyšší než je mez detekce metody, jsou spojeny s rizikem vývoje kardiovaskulárních komplikací a to bez ohledu na nevyhovující přesnost, se kterou jsou stanovovány!

11.1.4.2. CK-MB (mass)

Hodnota doporučeného cut-off pro CK-MB (mass) odpovídá koncentraci 99. percentilu hodnot CK-MB(mass) referenčního souboru zdravých osob bez anamnézy srdečního onemocnění; hodnota doporučeného cut-off musí být diferencovaná podle pohlaví. Požadovaná přesnost měření pro cut-off hodnotu CK-MB (mass) je $CV \leq 10\%$.

11.1.4.3. Myoglobin

Hodnota doporučeného cut-off- pro myoglobin odpovídá koncentraci 97, 5. percentilu hodnot myoglobinu referenčního souboru zdravých osob bez anamnézy srdečního onemocnění ; hodnota doporučeného cut-off musí být diferencovaná podle pohlaví. Požadovaná přesnost měření pro hodnotu cut-off myoglobinu je $CV \leq 10\%$.

11.1.4.4. Natriuretické peptidy

Výrobce analytické soupravy ke stanovení NP má udávat hodnoty cut-off pro diferenciaci osob bez srdeční dysfunkce nebo selhání pro dospělé s fyziologickými hodnotami renálních funkcí, s odlišením podle pohlaví a to ve dvou nebo více věkových kategoriích. Cut –off hodnoty v jiných rozhodovacích situacích (renální selhání, plicní onemocnění, sepse aj.) nejsou dosud dostatečně podloženy.

Požadovaná přesnost stanovení pro koncentrace BNP i NT-proBNP na úrovni hodnoty cut-off je $CV \leq 10\%$.

Při sdělování výsledků stanovení NP je laboratoř povinna exaktně specifikovat molekulu, která je předmětem detekce. Z pragmatických důvodů (dosud chybí primární referenční materiál) není vyžadováno používání jednotky látkové koncentrace (pmol/l), a připouští se údaje v hmotnostní koncentraci (ng/l); údaje s prefixem ml ve jmenovateli nejsou přípustné.

12. Požadavky na analytickou způsobilost rutinních laboratoří

Je podmíněná jejich účastí nejméně ve dvou cyklech programu EHK za rok. Musí se jednat o některý z programů, vyjmenovaných v Doporučení ČSKB „Externí hodnocení kvality“.

13. Literatura

1. Apple, F.S. a spol. : National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical Issues for Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes. Clin.Chem. 53, 4, 547-551, 2007.
2. Christenson, R.H. a spol.: Biomarkers of Acute Coronary Syndromes and Heart Failure. NACB, 2007, str. 69.
3. Engliš, M., Šochman, J.: Srdeční troponiny v klinické praxi. TIC-TAC agency ed., Horažďovice, 2007.
4. Jaffe, A.S. a spol.: Biomarkers in Acute Cardiac Disease. J.Amer.Coll. Cardiol. 48, 1, 1-11, 2006.
5. NACB/IFCC. Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. Clin.Chem.2007, 53, 552-574.
6. Pudil, R., Tichý, M., Vojáček, J.: Kardiomarkery na prahu třetího tisíciletí. Intervenční a akutní kardiologie, 6, 1: 20-23. 2007.
7. Tholen, D.W. et al.: Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods. Approved Guideline – 2nd Ed. Clinical and Laboratory Standards Institute Publ. 24, 25, A-2, 2004.
8. Wu, A.B. a spol.: Cardiac Markers (2. vyd.) Humana Press, Totowa, USA, 2003.