

Super (ultra, high) senzitivní metody stanovení srdečních troponinů

V ČR jsou v současné době komerčně dostupné analytické soupravy ke stanovení cTnI celkem osmi producentů a v určité míře soupravy, jejichž provenience není známá; monopolním producentem jediné analytické soupravy ke stanovení cTnT je Roche Diagnostics. V Tab. I. jsou uvedeny hodnoty analytické citlivosti (mez detekce, limit of detection, LOD) pro jednotlivé metody, deklarované koncentrace 99. percentilu referenčního souboru zdravých osob a koncentrace diagnostických rozhodovacích limitů (cut-off) cTn stanovitelné s požadovanou přesností na úrovni $CV_{anal} \leq 10\%$ (autorizované údaje producentů z dubna 2006).

Metody s vyšší analytickou citlivostí lze z tohoto pohledu označovat jako supersenzitivní (ultra-, high-senzitivní); metodu tohoto typu uvedla na trh v červnu 2006 fa. Bayer (Siemens) pod označením Advia Centaur cTnI-Ultra, požadované analytické parametry deklaruje u své metody i fa. Byk-Sangtec na měřicím systému Liaison; vývoj analogické metody pro cTnT s předpokládanou dostupností v r. 2007 oznámila fa Roche Diagnostics.

Domnívám se, že v souvislosti s tímto vývojem je třeba klást a pokoušet se hledat odpověď především na tři otázky:

1. Vyplývá z potřeb současné klinické praxe potřeba takových metod?
2. Jak mohou takové metody splňovat současné nároky na přesnost stanovení v oblasti velmi nízkých koncentrací?
3. Jaký může být důsledek používání takových metod v současné klinické praxi?

Ad 1. V r. 2002 prokázali Venge a spol. v rámci substudie FRISC II (Fragmin and

fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease) dvě pozoruhodné skutečnosti:

a) Použité metody stanovení cTnI (Access Accu cTnI Beckmann-Coulter a AxSym cTnI Abbott Laboratories) vykazovaly velmi dobrou korelaci ($r = 0,96$); první z nich s analytickou citlivostí $0,01 \mu\text{g/l}$ však u nemocných se symptomatologií nestabilního koronárního onemocnění identifikovala více nemocných s nepříznivým vývojem v časovém údobí 1 roku než druhá metoda s analytickou citlivostí $0,3 \mu\text{g/l}$.

b) Analýzou referenčního souboru osob bez známek ICHS autoři zjistili, že 99. percentil hodnot cTnI u osob šedesátiletých a starších je signifikantně vyšší než u osob mladších. Podrobnější analýzou

prokázali, že jen menší část těchto osob má hraničně zvýšené hodnoty cTnI a že právě tato subpopulace má při dalším déledobém sledování (maximum 10 let, medián 7,9 roku) významně vyšší kardiovaskulární morbiditu i mortalitu (Zethelius a spol. 2006); jejich hraničně zvýšené hodnoty cTnI byly nepochybně projevem němé koronární léze, při absenci symptomatologie ICHS neměly diagnostickou průkaznost, byly však nepochybným prognostickým indikátorem kardiovaskulárního rizika. Jinak řečeno: jakákoliv hodnota cTn vyšší než je mez detekce stanovení cTn může být - a téměř s určitostí je - prognosticky závažná, a to bez ohledu na nevyhovující přesnost, se kterou je stanovena (NACB 2004, Engliš 2006).

Výrobce	Analytický měřicí systém	mez detekce (LOD)	99. percentil refer. souboru	cut-off na úrovni $CV_{anal} \leq 10\%$
cTnI (ug/l) Abbott Lab.	AxSym	0,02	0,04	0,16
	Architect	0,01	0,012	0,032
Bayer (Siemens)	ADVIA Centaur	0,03	0,07	0,33
	ADVIA Centaur cTnI Ultra	0,006	0,04	0,03
Beckmann-Coulter	Access 2	0,01	0,04	0,03
Byk-Sangtec	Liaison	0,005	neudáno	0,06
Dade Behring	Dimension	0,04	0,1	0,15
DPC (Siemens)	Immulite 2500	0,1	0,2	0,32
Ortho-Clin. Diagnostics	Vitros Eci	0,038	0,06	0,12
TOSOH Bioscience	TOSOH AIA 600 II, 360	0,02	0,06	0,1
cTnT (ug/l) Roche Dgs.	Elecsys, E 170	0,01	0,01	0,03

Tab. 1:

Hraniční zvýšení cTn (T nebo I) u osob bez prokazatelných známek ICHS nebo jiného relevantního onemocnění byla v minulých letech opakovaně popisována a někdy i zlehčována co do jejich významu (falešná pozitivita, spurious elevations of troponins, troponin bumps aj.). Z pohledu obou citovaných studií (Venge a spol. 2002, Zethelius a spol. 2006) však nelze pochybovat, že u starších osob bez prokazatelných známek ICHS jsou i taková stopová zvýšení cTn prognosticky nepříznivá. Zvýšení analytické citlivosti metod (tj. vývoj supersenzitivních metod) ke stanovení cTn nepochybně může přispívat k identifikaci subpopulace starších asymptomatických osob s nepochybným rizikem zvýšené kardiovaskulární morbidity a mortality.

Stanovení cTn je jediným kritériem diagnostické diferenciace nestabilní anginy pectoris a NSTE akutního infarktu myokardu; etiopatogeneze, klinická symptomatologie obou syndromů jsou identické, liší se jen svou intenzitou. Metody stanovení cTn s vyšší analytickou citlivostí by mohly přispět k diferenciaci té nejriziko-

vější subpopulace nemocných s nestabilní anginou pectoris, u nichž předpokládáný malý rozsah ischemické nekrózy je současnými metodami ke stanovení cTn nepostižitelný.

Ad 2. Do roku 2004 se žádnému procentu analytických souprav ke stanovení cTn nepodařilo vyhovět požadavku ESC/ACC 2000, tj. docílit $CV_{\text{anal}} \leq 10\%$ pro 99. percentil hodnot cTn u zdravých osob (Panteghini a spol. 2004, Friedecký a spol. 2004). Vývoj supersenzitivní metody, která by tato kritéria splňovala při vyšší analytické citlivosti, je obtížně představitelný. Nelze však vyloučit, že řešení může být ve snížení nároků na přesnost stanovení v oblasti nejnižších koncentrací cTn, které - při chybění klinických příznaků - nemají diagnostickou, ale výlučně prognostickou účinnost (NACB 2004, Friedecký a Kratochvíla 2005).

Ad 3. Potenciální identifikace asymptomatických osob s rizikem zvýšené kardiovaskulární morbidity a mortality postavit lékaře před velmi obtížný úkol: stanovit míru a typ rizika, vypracovat způsob sle-

dování těchto nemocných, zvolit případnou léčbu. V současnosti prakticky všechna taková řešení chybí. Nepochybují, že k nim bude nutno postupně přistoupit.

Supersenzitivní metody stanovení cTn jsou na pořadu dne a mohou do moderní kardiologie zasáhnout podobně, jak to umožnily jejich méně citlivé předchůdkyně.

Literatura:

- 1) Engliš, M.: *LACz* (2005) 3, 8-10
- 2) *European Soc. Cardiol./ Amer. Coll. Cardiol., Bertrand ME. Ed., Eur. Heart J.* (2000) 21, 1406-1432
- 3) *Friedecký a spol.: FONS* (2004) 4, 32-34
- 4) *Friedecký a spol.: FONS* (2005) 4, 13-15
- 5) *National Acad. Clin. Biochem., F. Apple Ed.* (2004), www.aacc.org/
- 6) *Panteghini, M. a spol.: Clin. Chem.* (2004) 50, 2, 327-332
- 7) *Venge, P. a spol.: Am. J. Cardiol.* (2002) 89, 1035-1041
- 8) *Zethelius, B. a spol.: Am. J. Cardiol.* (2006) 113, 1071-1078

www.kardiagnostika.cz

Začátkem května letošního roku zahájila diagnostická divize společnosti Roche v České republice e-Learningový projekt o laboratorní diagnostice nemocí srdce. V první fázi se vzdělávací program, který najdete na stránkách:

www.kardiagnostika.cz, zabývá klinickým využitím stanovení N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP). K účasti v programu byli nejdříve vyzváni čeští kardiologové a internisté a v červnu i někteří biochemici. Do projektu se zapojilo 15 % oslovených lékařů, což považujeme za velký úspěch. Na začátku projektu byli kardiologové/internisté požádáni, aby vyplnili dotazník, který zjišťoval situaci o výskytu, diagnostice a léčbě srdečního selhání.

Podle odpovědí zúčastněných specialistů tvoří srdeční selhání spolu s arteriální hypertenzí nejčastější patologie, se kterými se kardiologové/internisté setkávají. Příznaky srdečního selhání jsou více než v polovině případů jen minimální a samy o sobě ke stanovení správné diagnózy srdečního selhání nestačí. Kromě kliniky se lékaři při stanovení diagnózy srdečního selhání opírají nejčastěji o ultrazvukové vyšetření srdce (echokardiografii) a rentgenové vyšetření srdce a plic.

Rutinní použití natriuretických peptidů v diagnostickém algoritmu srdečního selhání uvedla třetina respondentů. Větší část z nich přitom používá vyšetření NT-proBNP (ve srovnání s BNP). Za velký klinický problém považují lékaři skuteč-

nost, že srdeční selhání není stanoveno v časném stádiu, kdy je lépe a účinněji řešitelné.

Pokud máte i Vy zájem podílet se na tomto výukovém programu, kontaktujte mě, prosím, písemně na e-mailovou adresu: olga.balkova@roche.com. Ráda Vám pošlu osobní přístupový kód.

MUDr. Olga Bálková
diagnostická divize Roche s.r.o.

