



Практические указания Национальной академии клинической биохимии и Комитета по стандартизации маркеров повреждения сердца при Международной федерации клинической химии: аналитические проблемы определения биохимических маркеров острых коронарных синдромов

“This document has been translated with permission of the National Academy of Clinical Biochemistry, Washington, DC, USA. NACB is not responsible for the accuracy of the translation. The views presented are those of the authors and not necessarily those of the NACB.”

Copyright © 2009 American Association for Clinical Chemistry and Terra Medica

ГЛАВА 4

Практические указания Национальной академии клинической биохимии и Комитета по стандартизации маркеров повреждения сердца при Международной федерации по клинической химии: аналитические проблемы определения биомаркеров сердечной недостаточности

Авторский коллектив:

Фред Г. Эппл¹, Алан Х. Б. Ву², Аллан С. Яффе³, Мауро Пантегнини⁴, Роберт Г. Кристенсон⁵

Члены Комитета НАКБ

Роберт Г. Кристенсон, председатель
Фред С. Эппл, Кристофер П. Кэннон (Бостон), Гэри Фрэнсиз (Кливленд), Роберт Джесс, Дэвид Морроу (Бостон), Л. Кристин Ньюби (Дурхэм), Алан Б. Сторроу (Нэшвилл), Уилсон Танг (Кливленд), Алан Г. Б. Ву.

Комитет МФКХ по стандартизации маркеров повреждения сердца

Фред С. Эппл, председатель
Роберт Г. Кристенсон, Алан С. Яффе, Франка Пагани (Брешия, Италия), Джиллиан Тэйт (Брисбейн, Австралия), Хорди Ордонез-Ланос (Барселона, Испания), Йоханнес Майр (Инсбрук, Австрия)

- ¹ Медицинский центр графства Хеннепин, Миннеаполис
- ² Калифорнийский университет в Сан-Франциско, Сан-Франциско
- ³ Клиника Майо, Рочестер
- ⁴ Миланский университет, Милан (Италия)
- ⁵ Университет Мэрилендской медицинской школы, Балтимор

Все отношения членов комитета с промышленностью представлены на сайте <http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/OnlineGuide/PublishedGuidelines/ACSHeart/heartpdf.htm>

Материалы этой публикации отражают мнения авторов и членов комитета и не обязательно соответствуют официальной позиции

Национальной академии клинической биохимии (NACB) или Международной федерации клинической химии (IFCC). Национальная академия клинической биохимии относится к Американской ассоциации клинической химии.

I. ОБЩИЙ ОБЗОР АНАЛИТИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ В СВЯЗИ С МАРКЕРАМИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

A. Предпосылки

II. АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В СВЯЗИ С МАРКЕРАМИ

- A. Проблемы, касающиеся определения натрийуретического пептида мозгового типа (НПМТ) и N-терминального натрийуретического пропептида мозгового типа (про-НПМТ)
1. Область применения результатов определения НПМТ и про-НПМТ
 2. Биологический смысл определения НПМТ и про-НПМТ
 3. Получение образцов для определения НПМТ и про-НПМТ
 4. Клиническое значение метаболизма НПМТ и про-НПМТ
 5. Другие эффекты и соображения, относящиеся к уровню НПМТ и про-НПМТ

III. ЛИТЕРАТУРА

I. Общий обзор аналитических проблем в связи с маркерами сердечной недостаточности

A. Предпосылки

В 2005 г. стали доступными рекомендации IFCC C-SMCD относительно аналитических и доаналитических спецификаций для определения натрийуретических пептидов и метаболитов, которые к ним относятся [1]. Цель этих рекомендаций состояла в том, чтобы довести руководящие указания до изготовителей коммерческих тест-систем для анализа и клинических лабораторий, которые ими поль-

ОБЗОРЫ

зуются. Конечной целью было сформулировать единые критерии для объективной оценки аналитического качества и клинических характеристик тест-систем для определения натрийуретических пептидов и метаболитов, которые к ним относятся. По мере того как натрийуретический пептид мозгового типа (НПМТ) и **N-концевой натрийуретический пропептид мозгового типа (про-НПМТ)** внедряются в клиническую практику в качестве прогностических биомаркеров, становится все более важным понимание различий между отдельными способами их определения. Более того, влияние клинических, аналитических и доаналитических факторов на возрастающее количество тест-систем для определения НПМТ и про-НПМТ требует лучшего понимания того, как интерпретировать результаты исследований концентрации НПМТ и про-НПМТ разными способами. Лабораторная медицина должна тесно сотрудничать с компаниями, производящими системы диагностики *in vitro*, чтобы помогать им в определении характеристик этих систем [1]. Однако, как показывает фаза разработки тест-систем для сердечного тропонина, этот процесс организован плохо. Когда НПМТ или про-НПМТ используют в качестве биомаркеров для диагностики, принятия терапевтических решений и прогноза, применяют в клинических испытаниях или исследованиях, они должны быть достаточно хорошо охарактеризованы, как следует из размещенного ниже списка рекомендаций. Мы рекомендуем, чтобы при планировании исследований, в которых должно будет использоваться определение НПМТ или про-НПМТ, исследователи обращались к материалам STARD (**Standards for Reporting Diagnostic Accuracy, Стандарты регистрации диагностической точности**) [2] по вопросам стандартизации методов анализа, а также по вопросам схемы исследования и вовлечения в него пациентов. Мы также призываем, чтобы результаты оценочных исследований лабораторных и клинических результатов анализа, включая исследования референтного («нормального») интервала, подробно публиковались в реферируемой литературе. Тест-системы, относительно апробации которых отсутствуют подробные сведения, следует использовать с осторожностью. Насколько нам известно, это первые рекомендации международного уровня по аналитическим аспектам определения НПМТ и про-НПМТ в клинической практике при сердечной недостаточности.

II. Аналитические проблемы в связи с маркерами

A. Проблемы, касающиеся определения натрийуретического пептида мозгового типа (НПМТ) и **N-терминального натрийуретического пропептида мозгового типа (про-НПМТ)**

Рекомендации по анализу биохимических маркеров сердечной недостаточности

Класс I

1. До внедрения в клиническую практику определения НПМТ и про-НПМТ следует охарактеризовать с учетом следующих доаналитических и аналитических вопросов.

Доаналитические вопросы:

- а) тип образцов, в том числе биологических: сыворотка, плазма, цельная кровь; тип пробирок для образцов;
- б) влияние длительности хранения и температуры.

Аналитические вопросы:

- а) идентификация эпитопов, распознаваемых антителами;
- б) описание используемого калибровочного материала, его источника и оснований для приписывания определенных значений его концентрации. До тех пор пока не установлена точная природа соответствующих молекул и не сформирована система стандартов, результаты определения НПМТ и про-НПМТ следует выражать в мкг/л, а не в пмоль/л;
- в) определение характеристик перекрестной реактивности, имеющей отношение к натрийуретическим пептидам, особенно НПМТ и про-НПМТ, а также к предсердному натрийуретическому пептиду, его **N-концевому пропептиду** и натрийуретическому пептиду типа С;
- г) оценка эффекта разведения;
- д) оценка помех, таких как гетерофильные антитела, ревматоидный фактор, человеческие иммуноглобулины против мышинных антител и т. д. (степень обоснованности: В).

2. Верхние пределы нормы при 97,5 процентиле распределения результатов должны быть установлены для НПМТ и про-НПМТ независимо по полу и по возрасту (в декадах). Каждая аналитическая тест-система должна пройти такую апробацию отдельно (степень обоснованности: В).

3. Сравнение результатов и регрессионный анализ следует выполнять согласно указаниям CLSI с целью определения степени или отсутствия согласованности в пределах динамического диапазона для каждой тест-системы. Способ согласования предложен для принятого в настоящее время граничного значения для принятия решений, составляющего 100 мкг/л для НПМТ, как указано в испытании Breathing Not Properly Trial, в котором использовалась тест-система Biosite [3]. Это предложение может быть не совсем подходящим для клинических ситуаций, не имеющих отношения к сердечной недостаточности. Усилия по более формальному согласованию вполне могут оказаться необходимыми и для других показателей, т. е. сердечного тропонина и креатинкиназы МВ. Согласование результатов для про-НПМТ не должно быть проблемой, поскольку существует только один источник антител и средств калибровки для про-НПМТ («Roche») (степень обоснованности: В).

4. Когда определение НПМТ и про-НПМТ используют в диагностике, для оценки клинической эффективности и оптимальных граничных значений в целях принятия клинических решений следует определять кривые рабочих характеристик (ROC). Чтобы сделать возможным сравнение результатов, полученных разными способами, результаты следует выражать в единицах концентрации, а не только в квартилях и тертилях (степень обоснованности: В).

Класс IIa

1. Результаты определения НПМТ и про-НПМТ должны иметь суммарную погрешность (% CV) <15% при концен-

трациях, соответствующих специфическим для возраста и пола референтным граничным значениям (степень обоснованности: В).

2. В качестве возможного независимого параметра следует оценивать эффект этнической принадлежности (степень обоснованности: В).

3. Необходимо соблюдать осторожность при интерпретации изменений, превышающих 50%, как имеющих отношение к лечению, поскольку результаты определения как НПМТ, так и про-НПМТ сильно варьируют. Однако устойчивые тенденции следует считать клинически важными (степень обоснованности: В).

1. Область применения определения НПМТ и про-НПМТ

Возрастающее разнообразие средств определения НПМТ и про-НПМТ, используемых в мире, подчеркивает необходимость аналитической и клинической апробации всех коммерческих тест-систем перед тем, как принимать их в качестве новых биомаркеров в клинической практике. В настоящее время четыре компании («Biosite», «Bayer», «Abbott» и «Beckman Coulter») используют реагенты компании «Biosite» и производят тест-системы для определения НПМТ, одобренные FDA. Четыре компании производят одобренные FDA тест-системы для определения про-НПМТ («Roche», «Dade Behring», «Ortho-Clinical»; «Diagnostics» и «Nanogen»), при этом все используют антитела и калибровочные материалы компании «Roche». Тест-система компании «Response Biochemical» (для анализа на месте лечения) доступна в Японии. Проводятся исследования и разработки по выпуску тест-систем для определения про-НПМТ с использованием антител и калибровочных материалов компании «Roche» для проведения анализов как на месте лечения, так и в лабораторных условиях («BioMerieux», «Mitsubishi Kagaku Iatron», «Inverness Medical» и «Radiometer»). Их число будет только увеличиваться, что делает еще более необходимым принятие единых критериев для клинических и лабораторных анализов. Поскольку точность в клиническом применении результатов определения НПМТ и про-НПМТ обуславливает решения, от которых зависит жизнь пациентов, разработка рекомендаций по оценке таких анализов является необходимой.

2. Биологический смысл определения НПМТ и про-НПМТ

Концентрацию НПМТ и про-НПМТ определяют иммунохимическими методами, используя антитела против различных эпитопов в молекуле антигена. В случае НПМТ одно антитело связывается с кольцевой структурой, а другое — либо с карбокси-, либо с аминоконцевым фрагментом. Известно, что расщепление НПМТ (аминокислоты 77-108) *in vivo* и *in vitro* происходит в результате протеолиза по остаткам серина и пролина в N-концевом фрагменте [1, 4, 5]. Это расщепление может влиять на распознавание НПМТ антителами и таким образом быть причиной различий в ста-

бильности НПМТ, выявляемых разными тест-системами [6]. Эксперименты показали, что про-НПМТ, являющийся предшественником НПМТ, способен к перекрестной реакции при использовании коммерческих тест-систем для определения НПМТ [7–9]. В случае определения про-НПМТ (аминокислоты 1–76) требуется лучшее понимание возможности перекрестной реакции с продуктами расщепления про-НПМТ и НПМТ (аминокислоты 1–108), поскольку она показана в предварительных исследованиях [8, 10]. Для определения как НПМТ, так и про-НПМТ требуются стратегии использования блокирующих антител, минимизирующих помехи со стороны гетерофильных антител и ревматоидного фактора.

3. Получение образцов для определения НПМТ и про-НПМТ

Были проанализированы стабилизирующие и дестабилизирующие эффекты антикоагулянтов и типов пробирок для образцов крови [11, 12]. Для НПМТ единственным вариантом является цельная кровь или плазма, стабилизированная ЭДТУК. В настоящее время только одна система, «Biosite Triager», делает возможным прямое определение НПМТ в цельной крови (ЭДТУК), система «Abbot Point-of-Care i-STAT» для определения НПМТ находится на стадии разработки. В идеале кровь следует собирать в пробирки, охлаждаемые льдом, и обрабатывать как можно быстрее во избежание расщепления. В случае про-НПМТ предпочтительными образцами для лабораторий с высокопроизводительными анализаторами будут сыворотка или гепаринизированная плазма. Плазма с ЭДТУК в сравнении с сывороткой при определении про-НПМТ неизменно искажает результаты в сторону снижения (8–10%). Для определения про-НПМТ в цельной крови имеется четыре коммерческих тест-системы («Roche Cardiac Reader», «Dade Behring Stratus CS», «Synx Pharma» («Nanogen»), «StatusFirst» и «Mitsubishi Pathfast»). Для определения НПМТ необходимо собирать кровь в пластиковые пробирки, тогда как для про-НПМТ приемлемы как стеклянные, так и пластиковые пробирки. Также разработан набор для определения про-НПМТ в исследовательских целях [7].

4. Клиническое значение метаболизма НПМТ и про-НПМТ

В условиях клиники следует по возможности лучше охарактеризовать методы определения НПМТ и про-НПМТ перед тем, как использовать их в диагностических или прогностических целях. Недавно появились сообщения, что про-НПМТ способен к перекрестным реакциям, по меньшей мере, в тест-системах для анализа НПМТ компании «Biosite» и «Bayer» [7], что не согласуется с данными о том, что тест-системы для определения НПМТ не способны детектировать про-НПМТ [13]. Этим могут объясняться результаты, по крайней мере, одного исследования, в котором при использовании сочетания жидкостной хроматографии и ионной циклотронной резонансной масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией и трансформацией Фурье были

ОБЗОРЫ

выявлены проблемы при определении НПМТ (аминокислоты 77-108) в плазме крови больных с тяжелой сердечной недостаточностью и повышенной концентрацией НПМТ, определяемого тест-системами «Biosite» [14]. Таким образом, высвобождение интактного про-НПМТ в гликозилированных и дегликозилированных формах в кровь может иметь серьезное значение для клинического использования результатов анализа НПМТ и про-НПМТ [7–10, 13].

5. Другие эффекты и соображения, относящиеся к уровню НПМТ и про-НПМТ

Показано, что возраст, пол, этническая принадлежность и патологические состояния, не относящиеся к сердечной недостаточности, могут существенно влиять на концентрацию НПМТ и про-НПМТ [15, 16]. Показано, что нарушение функции почек повышает концентрацию про-НПМТ и, в меньшей степени, НПМТ [17–19]. Также показано, что ожирение сказывается на концентрации НПМТ и про-НПМТ: отмечается обратная корреляция между индексом массы тела и уровнем НПМТ и про-НПМТ у больных как при наличии, так и при отсутствии хронической сердечной недостаточности [20–22]. По-видимому, в какой-то степени эта вариабельность связана и с массой тела без жировой ткани, возможно, через метаболизм тестостерона. Оказалось, что андрогены снижают уровень НПМТ и про-НПМТ [23]. У больных с сердечной недостаточностью, получающих лечение лекарственным средством незиритидом (Натракор, рекомбинантный человеческий НПМТ), результаты определения НПМТ могут быть искажены, поскольку незиритид в молекулярном плане идентичен НПМТ, образуемому в организме. Таким образом, если концентрацию НПМТ необходимо отслеживать для контроля вливания незиритида в период, предшествующий достаточному снижению НПМТ (теоретический период полувыведения составляет примерно 22 мин), возможно получение ложно завышенных результатов. И наоборот, незиритид не оказывает прямого влияния на результаты определения про-НПМТ. Изменение уровня про-НПМТ в ответ на введение незиритида в большинстве исследований было существенным [24, 25].

Наконец, недостаточное понимание биологического варьирования уровня НПМТ и про-НПМТ может приводить к неверной интерпретации изменений их концентрации в контексте оценки успешности или безуспешности лечения. Показано, что уровень НПМТ и про-НПМТ у разных людей значительно варьирует [26–29]. Таким образом, при рассмотрении вопроса о том, какие изменения можно считать значимыми, за необходимый минимум следует принимать примерно 85% для повышения и 45% для снижения. Это значит, что изменение концентрации НПМТ и про-НПМТ следует оценивать с осторожностью, и лишний раз подчеркивает то, что его можно использовать как вспомогательный признак, но не как единственное основание для принятия решений относительно больных с сердечной недостаточностью.

Опубликовано множество работ, проводимых с использованием «самодельных» тест-систем НПМТ и про-НПМТ,

что только вносит дополнительную путаницу в клиническую интерпретацию результатов сравнения данных разных исследований. Во избежание неверной интерпретации следует учитывать, какая тест-система использовалась, какие клинические данные можно сопоставить с результатами, а также какова была клиническая цель данного исследования. По причине того, что в крови нет натрийуретических пептидов или их метаболитов с единой молекулярной структурой, результаты определения НПМТ и про-НПМТ в плазме или цельной крови следует выражать в мкг/л, а не в пмоль/л. Ни в одной из публикаций в реферируемых журналах не было показано, что какие-либо два типа анализа натрийуретических пептидов являются эквивалентными. Пока не будут доступны результаты более обширных исследований, предлагается соблюдать осторожность при сопоставлении результатов исследования, в котором используется какой-либо один тип тест-системы определения НПМТ или про-НПМТ, с результатами любого другого исследования. Фактически в исследованиях, проведенных на разных популяциях, часто используются совершенно разные граничные значения. Для дальнейших успехов в исследовании сердечной недостаточности необходим синтез подходов к определению граничных отсекающих и охватывающих значений для каждого клинического сценария [30].

ГЛАВА 5

Практические указания Национальной академии клинической биохимии: Анализы на месте лечения, надзор и администрирование определения сердечных маркеров при острых коронарных синдромах

Авторский коллектив:

Алан Б. Сторроу (руководитель секции)
Фред Г. Эплл, Алан Х. Б. Ву, Роберт Л. Джесс, Гэри С. Фрэнсиз,
Роберт Г. Кристенсон

Члены Комитета НАКБ

Роберт Г. Кристенсон, председатель
Фред С. Эплл, Кристофер П. Кэннон, Гэри С. Фрэнсиз, Роберт Л. Джесс, Дэвид А. Морроу, Л. Кристин Ньюби, Ян Равкилд, Алан Б. Сторроу, Уилсон Танг (Кливленд), Алан Г. Б. Ву

I. ОБЩИЙ ОБЗОР ПОТРЕБНОСТИ В СЕРДЕЧНЫХ МАРКЕРАХ

A. Определения и область применения

II. АДМИНИСТРАТИВНАЯ И ЛОГИСТИКА СЛУЖБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕРДЕЧНЫХ МАРКЕРОВ

A. Сотрудничество в определении сердечных маркеров
1. Кто заинтересован в определении сердечных маркеров

2. Использование ускоренных протоколов
3. Обеспечение качества
- Б. Ответственность за предоставление и мониторинг определения сердечных маркеров
 1. Ответственность за рабочие характеристики средств определения сердечных маркеров
 2. Оплата служб определения сердечных маркеров

III. ЛОГИСТИКА СЛУЖБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕРДЕЧНЫХ МАРКЕРОВ

- А. Аналитические и постаналитические аспекты
 1. Определение сердечных маркеров: чем быстрее, тем лучше
 2. Доаналитические аспекты определения сердечных маркеров
 3. Аналитические аспекты: длительность аналитического цикла определения сердечных маркеров
 4. Постаналитические аспекты: минимизация возможности медицинских ошибок
 5. Количественное или качественное выражение результатов определения сердечных маркеров

IV. РАЗВИТИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕРДЕЧНЫХ МАРКЕРОВ

- А. Процесс адаптации новых технологий определения сердечных маркеров
 1. Процесс освоения новых сердечных маркеров

V. ЛИТЕРАТУРА

I. Общий обзор потребностей в сердечных маркерах

А. Определения и область применения

Госпитализация пациентов с болями в области сердца в отделение неотложной помощи (ОНП) является одной из самых трудных проблем для врачей. Поместить в такое отделение больного с низкой вероятностью острых коронарных синдромов часто значит чрезмерно повысить стоимость лечения [1]. Слишком либеральное отношение к выписке может приводить к увеличению числа больных, выписываемых с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Неуместная выписка из ОМП больных с ОИМ происходит в 2–5% случаев и является самой распространенной причиной судебных исков к врачам, работающим в ОНП [2, 3].

Приводимые рекомендации касаются использования маркеров повреждения сердца в ОНП, включая организационные аспекты предоставления результатов анализов, администрирование и логистику, экономическую эффективность, а также сроки, необходимые для определения сердечных маркеров. Следует иметь в виду, что общий обзор острых коронарных синдромов, включая определения, патогенез и лечение с позиций определения сердечных маркеров, приведен в главе 1 [4]. Глава 1 также содержит конкретные рекомендации по использованию сердечных маркеров для постановки диагноза ОИМ, по ранней стра-

тификации риска у больных с ОКС и по принятию клинических решений в контексте ОКС [4]. Рекомендации относительно аналитических проблем определения сердечных маркеров даны отдельно в главе 2 [5]. Указания, данные в других разделах, особенно в главах 1 и 2, следует учитывать в рекомендациях по улучшению лечения больных с подозрением на ОКС.

II. Администрирование и логистика служб определения сердечных маркеров

А. Сотрудничество при определении сердечных маркеров

Рекомендации для структур, заинтересованных в службах определения сердечных маркеров

Класс I

1. Сотрудники отделений неотложной помощи и отделов кардиологии, врачи первичной помощи, администраторы больниц и клинических лабораторий должны вместе работать над ускоренными протоколами определения сердечных маркеров в оценке состояния больных с возможным ОКС (степень обоснованности: В).

2. Сотрудники отделений неотложной помощи и отделов кардиологии, врачи первичной помощи, администраторы больниц и клинических лабораторий должны вместе работать над внедрением мер обеспечения качества, над указаниями по определению обоснованности терапии и мониторингом, направленным на снижение медицинских ошибок, и совершенствовать лечение больных с возможным ОКС (степень обоснованности: В).

Класс IIa

1. Для простоты протоколы определения сердечных маркеров следует применять либо для постановки диагноза, либо для исключения диагноза ОИМ в ОНП или для постановки обычных диагнозов по другим показаниям, если у больного после госпитализации появляются симптомы, соответствующие ОКС (степень обоснованности: В).

1. Кто заинтересован в службах определения сердечных маркеров

Ни в одном из клинических испытаний не проверялись результаты коллективной разработки ускоренных протоколов при сравнении с разработкой таких протоколов какой-либо конкретной группой. Хотя рекомендации, чтобы сотрудники лабораторий работали вместе с врачами отделений неотложной помощи, врачами первичной помощи, кардиологами и администрацией больниц, кажутся очевидными [6], в реальной практике решения по протоколам анализа часто принимаются без участия лабораторных служб. Руководители лабораторий должны настаивать на том, чтобы их квалифицированные сотрудники входили в состав организационных и рабочих комитетов, через которые проводятся такие решения, или сами должны инициировать обсуждение этих вопросов.

Во многих учреждениях в настоящее время в составе ОНП имеются специализированные участки для быстрой оценки состояния больных с возможным ОКС. Эти участки часто называют «центрами по болям в области сердца», «кабинетами неотложной кардиологической помощи» или как-либо иначе с целью указать, что их главной задачей является эффективная оценка и ведение пациентов с болями в груди или другими признаками и симптомами ОКС [1–7]. Для раннего исключения возможности ОКС важно достаточно часто делать ЭКГ и брать кровь для определения сердечных маркеров. У больных с отрицательными результатами таких серийных тестов ОИМ, скорее всего, отсутствует. Однако они могут страдать нестабильной стенокардией (НСК) или другими формами острых сердечно-сосудистых заболеваний. Для этих больных в целях стратификации риска будет уместно выполнять дополнительные исследования: нагрузочные тесты, эхокардиографию или визуализацию с использованием перфузии радионуклидами [7–12]. Выработка указаний по клинической практике при оценке состояния пациентов с болями в области сердца должна снизить варьирование подходов среди врачей и учреждений и в то же время повысить точность решений о размещении больных [13]. Консенсус по выгодам такого подхода будет чрезвычайно полезен.

2. Использование ускоренных протоколов

Ни в одном клиническом испытании не были проверены результаты применения ускоренных протоколов в отделениях неотложной помощи в сравнении с другими подразделениями. Консенсус, выработанный в настоящем комитете и при анализе материалов конференций, заключается в том, что в «рутинной диагностике ОИМ» у больных, которые уже госпитализированы по другим причинам, следует применять те же критерии, которые применяются в ОНП. Некоторые врачи и администраторы могут считать, что быстрое исключение возможности ОИМ у госпитализированных больных менее важно, чем быстрая оценка и размещение пациентов, находящихся в ОНП. Тем не менее, Комитет считает, что протокол, который используется в ОНП, пригоден также и для рутинной диагностики ОИМ, поскольку имеются новые средства лечения ОКС, и их в случае надобности следует использовать как можно быстрее [2, 14]. Использование быстрого протокола для исключения возможного ОИМ должно упростить шаги, необходимые с позиций лабораторных служб, и дать клиницистам оптимальные диагностические возможности для всех больных. Консенсус по выгодам такого подхода, безусловно, положительный.

3. Обеспечение качества

Кроме того что обеспечение качества является важным аспектом соблюдения законодательства, из регистрационных данных [15–19] также следует, что оно улучшает результаты лечения. Подходы к обеспечению качества

должны быть мультидисциплинарными, и консенсус по этому вопросу, безусловно, положительный.

Б. Ответственность за предоставление и мониторинг определения маркеров

Класс I

1. Лабораторный персонал должен участвовать в выборе анализаторов, обучении и обслуживании анализаторов, предназначенных для использования на месте лечения, в регулярной аттестации операторов и обеспечении соответствия всем требованиям руководящих органов и его документирования (степень обоснованности: В).

2. Мультидисциплинарные группы, участвующие в анализе маркеров, должны включать персонал, извещенный о местных правилах оплаты этих услуг. Поставщики должны работать с заказчиками для оптимизации экономической эффективности определения маркеров (степень обоснованности: В).

1. Ответственность за рабочие характеристики средств определения сердечных маркеров

Устройства для анализа на месте лечения (УАМЛ) предназначены для выполнения исследований непосредственно у постели больного или поблизости от нее персоналом, непосредственно ведущим лечение. Однако ответственность за результат каждого анализа должна лежать на сотрудниках лабораторных служб, чья роль должна состоять в выборе УАМЛ, обучении, обслуживании и обеспечении качества [20, 21]. Успех программ выполнения анализов на месте лечения будет зависеть от кооперации с лабораторными службами и от признания их ответственности администрацией больницы, младшим медицинским персоналом и соответствующими подразделениями данного учреждения.

Когда лабораторная служба выявляет какие-либо неполадки в работе УАМЛ, она должна иметь полномочия изъять это устройство и, как минимум, приостановить проведение анализов, пока недостатки не будут устранены и должным образом документированы.

2. Оплата служб, занимающихся определением сердечных маркеров

Определение маркеров не может быть оправдано, если лаборатория или больница не получает обоснованной компенсации за работу этой службы. Таким образом, важной проблемой, требующей решения в каждом учреждении, является оплата анализов. Например, Центр медицинского страхования и медицинских услуг (Center for Medicare and Medicaid Services) объявил, что «при ведении больных с инфарктом миокарда нет необходимости использовать тропонин в дополнение к креатинкиназе (коды СРТ 82550-82554) (включая изофермент КК-МВ), откуда следует, что денежное возмещение использования обоих тестов не допускается, даже если будут заказаны оба анализа [22]. Частные страховые компании также могут ограничивать выплаты за использование сердечных маркеров. В соответствующих

указаниях содержатся рекомендации использовать сердечный тропонин в качестве нового стандарта для выявления повреждения миокарда, но все еще возможны ситуации, когда свою роль играет определение сердечного тропонина и КК-МВ (см. главу 1 настоящего руководства) [4].

III. Логистика служб анализа сердечных маркеров

А. Определение сердечных маркеров: доаналитические, аналитические и постаналитические аспекты

Рекомендации по определению сердечных маркеров

Класс I

1. Предпочтительным образцом для ускорения аналитического цикла при определении маркеров повреждения сердца является плазма или стабилизированная антикоагулянтом цельная кровь (степень обоснованности: В).

2. В рутинной клинической практике надо маркировать образцы крови в соответствии со временем помещения больного в отделение неотложной помощи и, при возможности, в соответствии с сообщенным им временем появления болей в области сердца (степень обоснованности: В).

3. Лаборатория должна выполнить определение сердечного маркера в течение 1 ч, лучше 30 мин или меньше. Длительность аналитического цикла (АЦ) определяют как время с момента взятия крови до получения результатов (степень обоснованности: В).

4. Спецификации и требования для центральной лаборатории и АМЛ должны быть одинаковыми (степень обоснованности: В).

Класс IIa

1. Учреждения, которые не могут надежно обеспечить длительность АЦ определения кардиологических маркеров в пределах 1 ч, должны использовать АМЛ (степень обоснованности: Б).

Класс IIб

1. Хотя и признано, что качественные параметры могут давать полезную информацию, рекомендуется использовать такие АМЛ, которые дают количественные результаты (степень обоснованности: В).

1. Определение сердечных маркеров: чем быстрее, тем лучше.

Более быстрое определение сердечного маркера может приводить к более раннему выявлению заболевания и к применению адекватного лечения. По мнению большей части (75%) из 1352 врачей неотложной помощи, опрошенных в недавно проведенном Коллегией американских патологов исследовании, результаты анализа для выявления повреждения миокарда должны быть доложены через 45 мин или раньше с момента запроса на исследование [6]. Консенсус настоящего комитета на основании откликов на проекты документов заключается в том, что обеспечение быстрого выполнения анализов должно

приводить к более эффективным по времени, а значит и по стоимости, решениям относительно ведения больных.

Хотя показано, что больные с ST(-)ОКС могут выиграть от ранних чрескожных манипуляций [17, 23, 24] или от введения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, их лечение ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa в пределах 16 ч после постановки диагноза не дало преимуществ по клиническому исходу [26]. В связи с этим обоснование быстрого определения сердечных маркеров, исходящее из свидетельств явных клинических преимуществ, в настоящее время не является состоятельным. Однако быстрое определение концентрации сердечных маркеров и информирование о его результатах может создавать другие преимущества для кардиологических больных. Например, было высказано предположение, что при выделении групп больных с высоким риском быстрое определение сердечного тропонина может улучшать результаты лечения тех пациентов, которым показаны высокотехнологичные методы лечения [2, 14, 23].

Сотрудникам лаборатории сложно с гарантией (>90%) выдавать результаты определения маркеров в плазме и крови в лабораторных условиях ранее 30 мин. Результаты определения сердечных маркеров не используются для контроля тромболитической терапии и, как отмечено выше, нет четких свидетельств того, что быстрое получение таких результатов улучшает исход лечения. Более того, для исключения возможности ОИМ в ОНП требуется серийное взятие крови, что не требует сокращения длительности АЦ для каждого отдельного образца. Комитет НАКБ признает наличие противоречий в вопросе о дефиниции аналитического цикла и определении его длительности. Тем не менее консенсус, существующий у лечащего персонала, ясно показывает, что доступность получения быстрых результатов желательна и что время принятия решения о тактике лечения ускоряется при сокращении сроков получения результатов определения сердечных маркеров. Таким образом, рекомендации, касающиеся логистики предоставления результатов определения сердечных маркеров, относятся к оптимизации (минимизации) времени взятия крови или доставки результатов анализа лечащим врачам и медицинским бригадам, которые непосредственно занимаются данным больным. Факторы, влияющие на длительность АЦ, включают *доаналитическую* фазу, необходимую для получения образцов крови и их перемещения к месту анализа, *аналитическую* фазу, необходимую для получения надежных результатов анализа, и *постаналитическую* фазу, необходимую для доставки результатов анализа врачу, который их запросил, и медицинской бригаде (рис. 5.1).

2. Доаналитические аспекты определения сердечных маркеров

Использование плазмы для определения сердечных маркеров устраняет дополнительное время, необходимое для свертывания крови при получении сыворотки, что уменьшает длительность АЦ при определении сердечных маркеров. Использование цельной крови, стабилизированной антикоагулянтом, для определения сердечных маркеров

упрощает обработку образцов, делая ненужной процедуру центрифугирования до проведения анализа. Более того, целесообразность использования плазмы или цельной крови подчеркивается тем фактом, что лечение больных с подозрением на ОИМ может включать антикоагулянтную терапию, которая удлиняет время свертывания крови. В связи с этим производители должны нацеливать свои аналитические системы на использование плазмы или стабилизированной цельной крови. При этом использование любого типа образцов должно базироваться на достаточных основаниях и известных характеристиках тест-систем для отдельных маркеров в соответствии с рекомендациями, представленными в главе 2 [5].

Время начала болей в области сердца у больных с ОИМ иногда бывает известным, однако при нестабильной стенокардии и других заболеваниях сердца данная информация менее доступна и надежна. Такие пациенты обычно сообщают о неоднократных эпизодах боли в области сердца на протяжении часов и даже дней до госпитализации в ОНП. Патофизиология ОКС динамична и включает перемежающиеся эпизоды прекращения и восстановления кровотока в коронарных артериях с разрушенными атеросклеротическими бляшками. У пожилых пациентов или больных сахарным диабетом возможны изменения в пороге реакции на боль или притупленные реакции [27]. У многих больных с ОКС имеется скрытая ишемия или инфаркт (т. е. отсутствие боли во время окклюзии [27]). Самой надежной опорной точкой является момент первичного осмотра, однако дополнительную информацию можно получить, если известно, когда на самом деле началась боль или эквивалентные симптомы. Многие специалисты считают важным отмечать сообщения о времени, когда началась боль, особенно если в анамнезе значится единственный болевой эпизод, а не несколько в течение ряда дней и если такие сообщения больного или его родственников представляются надежными.

Регистрация времени появления симптомов может также помочь в объяснении того факта, почему в некоторых исследованиях не было выявлено устойчивого повышения уровня маркера, например, через 6 ч, тогда как в других работах было показано, что на этом сроке он повышается у большинства больных (например, когда большинство пациентов доставлено в ОНТ много позже, чем через 6 ч после появления болей).

Важным фактором, влияющим на длительность АЦ, является задержка доставки образца в лабораторию (см. рис. 5.1). Комитет признает, что время на доставку образцов в лабораторию не всегда находится под контролем лаборатории или ОНП. Тем не менее сотрудники лаборатории должны тесно сотрудничать с администрацией больницы, врачами, курьерами и медсестрами с целью минимизировать такие задержки. Длительность АЦ можно снизить при использовании пневматической почты, которая быстро доставляет образцы непосредственно в лабораторию. Еще одним путем снижения длительности АЦ, повышения удовлетворенности врачей и сокращения пребывания больных в ОНП является организация спутниковых лабораторий [28].

3. Аналитические аспекты: длительность аналитического цикла определения сердечных маркеров

У больных, поступающих на лечение с ST(+)-ИМ, эффективны тромболитическая терапия или чрескожные коронарные манипуляции (ЧКМ), особенно если такое лечение начинается в пределах 12 ч после появления симптомов. Задержки в осуществлении этих мер снижают успешность лечения. В связи с этим в рамках Национальной программы США по готовности к сердечным приступам (National Heart Attack Alert Program) рекомендуется начинать лечение больных с ОИМ в пределах 60 мин после их доставки в ОНП [29]. Однако результаты определения сердечных маркеров в сыворотке крови не требуются для быстрого принятия терапевтических решений относительно больных с ST(+)-ИМ.

Клинические и аналитические спецификации для разных маркеров рассмотрены в главах 1 и 2 [4, 5]. Представляется очевидным то, что спецификации и рабочие характеристики методов должны быть одинаковыми вне зависимости от условий анализа. В связи с этим не лишне еще раз подчеркнуть, что в части рекомендаций, которые приводятся в данной работе [4, 5], это касается как центральных лабораторий, так и выполнения анализов на месте лечения. Это заявление основано на консенсусе, достигнутом в настоящем Комитете на основании изучения отзывов на предварительные документы, который заключается в том, что любое послабление в части рабочих характеристик в связи с местом выполнения или технологии анализа потенциально может оказать отрицательное влияние на лечение больного. В данном разделе в центре внимания находится логистика выполнения анализов, и надо признать, что многие лаборатории не располагают автоматическими заправочными системами для иммуноферментного анализа и возможностью быстрой доставки образцов с помощью пневматической почты или достаточно квалифицированным персоналом для того, чтобы выдавать результаты в пределах одного часа в любом случае. Признано и то, что длительность АЦ для маркеров повреждения миокарда при определении в лабораториях не отвечает ожиданиям лабораторного персонала и врачей скорой помощи.

Аналитические УРМЛ, дающие как качественные, так и количественные результаты, имеются в настоящее время для определения миоглобина, КК-МВ, СТ-Т и СТ-І [30–46], причем многие из таких анализаторов определяют сразу несколько маркеров. В этих устройствах используется стабилизированная антикоагулянтом цельная кровь, и время анализа не превышает 20 мин. Устранение необходимости в доставке образцов в центральную лабораторию и в центрифугировании позволяет достичь длительности АЦ в пределах 30 мин [42]. Результаты определения сердечных маркеров, получаемые при использовании аналитических АМЛ, при сравнении с получаемыми в центральных лабораториях, неизменно связаны со значительным снижением длительности АЦ [20, 21, 28, 40, 42, 44–53]. Также сообщается, что внедрение УРМЛ снижает стоимость и длительность пребывания больных в ОНП [53–55].

Комитет признает отсутствие свидетельств в поддержку применения АМЛ в догоспитальных условиях, хотя получены некоторые указания на перспективность такого пути [21, 56]. Кроме того, уникальные преимущества могут создаваться при размещении УРМЛ на судах или в местах чрезвычайных ситуаций, но эти возможности требуют дальнейших исследований [57, 58].

Хотя в некоторых работах, посвященных анализу результатов лечения, показано, что доступность быстрого выполнения анализов и быстрое уведомление о результатах определения сердечных маркеров и НПМТ снижает длительность пребывания кардиологических больных в стационаре и уменьшает лабораторные расходы [38, 40, 55, 59–61], нет исследований, которые оправдывают снижение длительности конкретно до 1 ч или менее.

Однако получены свидетельства того, что клинический исход улучшается при более раннем лечении ОКС с высоким риском ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa [17, 23, 24], а также более ранними чрескожными коронарными манипуляциями [24, 62–68]. Комитет надеется, что по мере развития новых терапевтических стратегий лечения нестабильной стенокардии и ОИМ без зубца Q [14] раннее выявление повреждения миокарда также будет все более полезным в лечении таких больных. Ожидается, что для больных, у которых исключена возможность ОИМ, ускорение АЦ для лабораторных данных приведет к ускорению выписки и снижению общих больничных затрат. Комитет НАКБ призывает к проведению проспективных исследований клинического исхода для оценки возможных преимуществ длительности АЦ в пределах одного часа.

Вдобавок неизвестно, как тестирование сердечных маркеров на месте лечения может повлиять на удовлетворенность больных, что представляет собой в высшей степени многофакторную проблему [69–83]. Однако, по общему мнению, удовлетворенность возрастет при сокращении сроков пребывания в ОНП. Предстоит определить, до какой степени такая удовлетворенность зависит от выполнения анализов на месте лечения.

4. Постаналитические аспекты: минимизация возможности медицинской ошибки

Результаты определения сердечных маркеров следует регистрировать в электронной форме, что должно исключить человеческий фактор ошибочных действий. При этом должен использоваться обычный для каждой клиники способ уведомления лечащего врача и медицинской бригады о таких результатах. Результаты определения сердечных маркеров в учреждении должны представляться в согласованной форме, что обеспечит возможность проведения серийных анализов и облегчит их интерпретацию. Комитет НАКБ считает, что эти меры снизят возможность медицинской ошибки.

5. Количественные или качественные результаты определения сердечных маркеров

Комитет признает отсутствие данных для того, чтобы делать выводы об улучшении клинических исходов при уведомлении о результатах анализа в количественной, а не в

качественной форме. Однако количественные результаты особенно полезны для стратификации риска и на нижнем уровне чувствительности [84–86].

IV. Развитие технологий определения сердечных маркеров

А. Процесс адаптации новых технологий определения маркеров

Рекомендации по адаптации новых технологий

Класс I

1. На ранних стадиях процесса разработки новых технологий производителям следует обращаться за помощью к профессиональным организациям, таким как ААСС и IFCC, и со своей стороны оказывать им поддержку в деле создания комитетов по стандартизации новых объектов анализа. Эти комитеты будут определять необходимость в стандартизации объектов анализа на основании их потенциальной клинической важности и собирать мнения научных экспертов, необходимые для образования комитетов по стандартизации (степень обоснованности: В).

1. Процесс освоения новых сердечных маркеров

Новые маркеры для использования у больных с ОКС будут и впредь разрабатываться и проверяться. Когда маркер, такой как сердечный тропонин, показывает существенные преимущества над существующими маркерами, это стимулирует разработку соответствующих аналитических средств для выхода с ними на рынок. В конкретных случаях при определении КК-МВ_{масс} и СТ-I совместные попытки разработки эталонных стандартов или стандартизации результатов отсутствовали.

Комитет НАКБ признает, что эксклюзивное производство новых маркеров может наилучшим образом отвечать интересам производителя в смысле выгоды, и поэтому производители могут неохотно идти на обмен мнениями со своими коллегами. Тем не менее новые тест-системы легче внедрить в лаборатории, когда новые маркеры определяются на широком спектре анализаторов, и интересам медицинского сообщества, особенно в части диагностики *in vitro*, более всего отвечает возможность сопоставлять результаты таких анализов. Для определения сердечных маркеров для постановки раннего диагноза, распределения больных из ОНП в другие отделения или для определения успешного возобновления кровотока требуются маркеры с коротким АЦ. Независимо от того, как выполняются такие анализы (в лаборатории или на месте лечения), они должны отвечать некоторым минимальным критериям точности. Неточность анализа на граничном уровне для принятия решения может отрицательно сказаться на его клинических рабочих характеристиках. Комитет понимает важность определения объективных аналитических целей для анализа новых сердечных маркеров. Это поможет производителям в разработке новых средств анализа.

ОБЗОРЫ

Комментарий по публикациям:

Предварительные версии этих рекомендаций были представлены на Бекмановской конференции (2004 г.) в Бостоне и Ежегодном собрании и выставке Американской ассоциации клинической химии в Чикаго. Отзывы были записаны

на видеопленку и подробно обсуждены. Окончательный документ был рассмотрен в Комитете Международной федерации клинической химии по доказательной лабораторной медицине.

Список литературы приведен на сайте
www.terramedica.ru