

Využití stanovení glykogenfosforylázy BB v diagnostice algické formy akutních koronárních syndromů

B. Lačňák¹, D. Stejskal^{1,2}, L. Jedelský², M. Karpíšek³, L. Šprongl⁴

¹ Interní oddělení nemocnice Šternberk, přednosta prim. MUDr. Bořek Lačňák

² Oddělení laboratorní medicíny nemocnice Šternberk, přednosta doc. MUDr. David Stejskal, Ph.D.

³ Ústav humánní farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty Veterinární a farmaceutické univerzity Brno, vedoucí Ing. Michal Karpíšek

⁴ Centrální laboratoře Šumperské nemocnice, a.s., Šumperk, přednosta Ing. Luděk Šprongl

Souhrn: Úvod: Glykogenfosforyláza BB je považována za časný a specifický ukazatel akutního koronárního syndromu. Nedávno byl uvolněn pro rutinní diagnostické využití kit pro stanovení glykogenfosforylázy BB. Cíl studie: Ověřit využití stanovení glykogenfosforylázy BB v diagnostice akutního koronárního syndromu. Metodika: Vyšetřeno 70 osob s podezřením na akutní koronární syndrom. Konečná diagnóza akutního koronárního syndromu/nekoronární obtíže byla sestavena na základě kritérií ESC/ACC/AHA. U všech vyšetřen po příjmu, za 2 a 6 hod troponin I, myoglobin a GPBB v žilní plazmě (heparin-lithium). Výsledky: Osoby s akutním koronárním syndromem (n = 52) měly významně vyšší hodnoty glykogenfosforylázy BB po příjmu a za 2 hod po jejich příjmu (21,9 vs 6,2; 18,7 vs 5,9 µg/l; p < 0,01). Hodnoty glykogenfosforylázy BB měly i vyšší diagnostickou efektivitu pro přítomnost akutního koronárního syndromu než hodnoty troponinu I (plocha pod křivkou ROC 0,89 vs 0,78; 0,87 vs 0,67). V prvních 2 hod po příjmu byly do regresního modelu pro výskyt akutního koronárního syndromu zahrnuty jako nezávislé proměnné pouze hodnoty glykogenfosforylázy BB (p < 0,05). Pokud byla ze skupiny s akutním koronárním syndromem vyjmuta skupina osob s myokardiální nekrózou (n = 39; akutní infarkt myokardu bez elevace úseku ST na EKG; non-STEMI), bylo zjištěno, že v regresním modelu vyšly při vstupním vyšetření i za 2 hod po příjmu jako nezávislé proměnné pouze hodnoty GPBB a cTnI (p < 0,05). I po provedení adjustace GPBB na cTnI byly zjištěny významně vyšší hodnoty GPBB adjustovaného na troponin I u osob s non-STEMI (14,5 vs -48,0; p < 0,01). Závěr: Stanovení glykogenfosforylázy BB má vynikající, na troponinu nezávislou diagnostickou efektivitu pro první hodiny po vzniku akutního koronárního syndromu a v kombinaci s troponinem by mělo zajistit správnou diagnostiku akutního koronárního syndromu.

Klíčová slova: glykogenfosforyláza BB – akutní koronární syndromy – non-STEMI – koronární markery

Utilisation of Glykogen Phosphorylase BB measurement in the diagnosis of acute coronary syndromes in the event of chest pain

Summary: Introduction: Glykogen Phosphorylase BB is considered a timely and specific marker of acute coronary syndrome. A kit for measuring Glykogen Phosphorylase BB in routine diagnosis has been released recently. Objective of the study: To test the utilisation of Glykogen Phosphorylase BB measurement in the diagnosis of acute coronary syndrome. Method: 70 patients with suspected acute coronary syndrome were tested. A final diagnosis of acute coronary syndrome/non-coronary difficulties was made according to ESC/ACC/AHA criteria. Measurements of troponin I, myoglobin and GPBB in venous plasma (heparin-lithium) were taken for all probands on admission and two and six hours later. Results: Individuals with acute coronary syndrome (n = 52) had significantly higher levels of Glykogen Phosphorylase BB on admission and 2 hours after admission (21.9 vs 6.2; 18.7 vs 5.9 µg/l; p < 0.01). Levels of Glykogen Phosphorylase BB had a greater diagnostic effectiveness for the presence of acute coronary syndrome than levels of troponin I (threshold below ROC curve 0.89 vs. 0.78; 0.87 vs. 0.67). In the first two hours after admission, only levels of Glykogen Phosphorylase BB were included as independent variables in the regression model for the incidence of acute coronary syndrome (p<0.05). When the group of patients with myocardial necrosis (n = 39; acute myocardial infarction without ST elevations on ECG; NSTEMI) is removed from the group with acute coronary syndrome, it was found that only GPBB and cTnI were independent variables in the regression model on initial testing and after two hours. After adjusting GPBB to cTnI, significantly higher levels of GPBB adjusted to troponin I were found in persons with NSTEMI (14.5 vs -48.0; p < 0.01). Conclusion: Measurement of Glykogen Phosphorylase BB has excellent effectiveness independently of troponin in the first hours after the onset of acute coronary syndrome and should ensure the correct diagnosis of acute coronary syndrome in combination with troponin.

Key words: Glykogen Phosphorylase – acute coronary syndromes – non-STEMI – coronary markers

Úvod

Rutině využívané laboratorní ukazatele přítomnosti myokardiální nekrózy jsou typické tím, že diagnostikují myokardiální nekrózu relativně pozdě (např. srdeční troponiny), nebo se vyznačují nízkou specifitou (např. myoglobin nebo albumin vázající kobalt – ACB) [2,4,11]. Ještě problematičtější je situace v diagnostice přítomnosti myokardiální ischemie bez nekrózy, při níž jsou běžně používané ukazatele nespecifické a diagnostika může být zatížena poměrně významnou chybou (např. albumin vázající kobalt – ACB) [2].

Z tohoto pohledu se jeví jako zajímavý ukazatel glykogenfosforyláza BB (GPBB). Glykogenfosforyláza (Glycogen phosphorylase; α -1,4-D-glucan: orthophosphate D-glucosyltransferase; GPBB; EC 2.4.1.1) je glykolytický enzym, který hraje zásadní roli v regulaci metabolismu sacharidů, jelikož katalyzuje první krok glykogenolýzy, ve kterém je glykogen konvertován na glukózo-1-fosfát (dochází k mobilizaci glykogenu, která je spojena s dodávkou glukózy). Tyto stavy se objevují při ischemii nebo hypoglykemii. Glykogenfosforyláza je spojena s glykogenem v makromolekulárním komplexu, který je strukturálně navázán na sarkoplazmatické retikulum (sarcoplasmic reticulum glycogenolysis complex). Stupeň spojení glykogenfosforylázy s tímto komplexem závisí především na metabolickém stavu jedince. Při výskytu hypoxie se glykogenfosforyláza uvolňuje z vazby a převažuje tzv. solubilní forma glykogenfosforylázy, která se dostává difuzí mimo buňku. Časné uvolnění glykogenfosforylázy do krve bývá obvykle následkem kombinace vystupňované glykogenolýzy a zvýšené permeability buněčné membrány, která je pro myokardiální ischemii i nekrózu typická [2].

Glykogenfosforyláza je za fyziologických podmínek dimer (monomer má $M_r \approx 97$ kDa), který se skládá ze dvou identických podjednotek (homodimer). V lidských tkáních se běžně

vyskytují 3 izoenzymy – GPLL (jaterní izoforma), GPMM (svalová izoforma) a GPBB (mozková izoforma). Tyto izoenzymy jsou kódovány různými geny, mají různou strukturu i funkci. Izoenzym BB byl nalezen v mozku a srdečním svalu; v malém množství i v příčně pruhovaném svalu a dalších tkáních (v leukocytech, slezině, ledvinách, močovém měchýři, varlatech, játrech, zažívacím traktu nebo aortě) [2]. Izoenzym glykogenfosforylázy BB je považován za časný specifický ukazatel myokardiální nekrózy (uvolňuje se během prvních 2 hodin po jejím vzniku), objevily se také informace o jeho diagnostickém využití v odhadu přítomnosti myokardiální ischemie [2,7,9].

Jelikož se před několika měsíci na trhu objevila první komerční diagnostická souprava na stanovení GPBB (IVD-CE) [1], položili jsme si otázku o možném využití tohoto stanovení v diagnostice akutního koronárního syndromu.

Metodika

Soubor vyšetřovaných

K testování bylo vybráno 70 osob, hospitalizovaných v roce 2006 na interním oddělení nemocnice Šternberk pro podezření na algický akutní koronární syndrom (AKS) [12]. U všech osob byl vypočten z hodnot výšky a hmotnosti index BMI a vypočtena střední hodnota arteriálního krevního tlaku podle vzorce: „diastolický tlak + 1/3 (systolický tlak – diastolický tlak)“ [17].

Konečná diagnóza AKS/nekoronární obtíže byla sestavena na základě kritérií ESC/ACC/AHA (anamnéza, klinický nálezní, EKG, troponin, echokardiografie) [18]; pacienti byli rozděleni na 2 skupiny: 1. skupina byla tvořena pacienty s potvrzenou diagnózou nestabilní anginy pectoris či infarktu myokardu a současně s pozitivním koronarografickým nálezem, 2. skupina byla tvořena pacienty beze změn na EKG, laboratorních ukazatelů možné ischemie myokardu a současně s jasným průkazem jiné vysvět-

lující příčiny bolesti na hrudi. U těchto jedinců nebyla koronarografie provedena. Znamená to tedy, že 1. skupina pacientů s algickým AKS měla vyjma klasických diagnostických kritérií i pozitivní koronarografii (stenóza velké koronární tepny nad 50 %); ze vstupních kritérií také vyplývá, že do studie nebyli zařazeni pacienti splňující klinická kritéria algického AKS, kteří měli negativní koronarografii.

Laboratorní vyšetření

V rámci diagnostiky algického AKS bylo provedeno opakované vyšetření srdečního troponinu I (cTnI, LEIA, Siemens Medical Solutions Diagnostic) a myoglobinu (LEIA, Siemens Medical Solutions Diagnostic) při příjmu, za 2 a 6 hod po příjmu pacienta (analýzátor IMMULITE 2500, Siemens Medical Solutions Diagnostic, USA). Oba ukazatele byly vyšetřeny z žilní plazmy bezprostředně po separaci (lithium-heparin, centrifugace 3 000 g, 10 min při 4 °C). Současně byl z každého vzorku vytvořen alikvot plazmy na stanovení GPBB, který byl zamražen při –80 °C. Glykogenfosforyláza BB byla stanovena v jedné sérii do 4 měsíců od zamražení metodou ELISA v sendvičovém uspořádání (Diagenics, Německo) na lince Marc+Max (Dynex, USA) s uspokojivými analytickými charakteristikami (opakovatelnost < 8 %, kalibrační rozmezí 3–50 µg/l). Při příjmu pacienta byl ještě vyšetřen C-reaktivní protein (CRP, Diasys, imunoturbidimetrie) na analyzátoru Advia 1650 (Bayer, USA).

Statistická analýza

Data byla zpracována statistickým programem Medcalc (Medcalc, Belgie). K hodnocení normality rozložení dat byl použit test Komolgorovův-Smirnovův. Spojité veličiny byly vyjádřeny jako průměr ± směrodatná odchylka a medián. K hodnocení měřených ukazatelů vzhledem k přítomnosti AKS byla použita ANOVA nebo Kruňkalův-Wallisův test (podle typu rozložení dat), ev. bylo vyšetření

Tab. 1. Základní statistická data u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS ano) vs nekoronárními obtížemi (AKS ne).

	n	parametr	jednotky	X	median	SD	normalita	p
AKS ano	52	věk	roky	74,1	75,0	11,9	ano	0,08
AKS ne	18			68,8	70,0	8,7	ano	
AKS ano	52	poměr muži/ženy	–	1,0	–	–	–	
AKS ne	18			0,8	–	–	–	0,7
AKS ano	52	BMI	kg/m ²	27,1	26,9	3,1	ano	
AKS ne	18			26,2	26,3	2,8	ano	0,6
AKS ano	52	střední hodnota TK	mm Hg	97,0	96,0	10,2	ano	0,5
AKS ne	18			99,0	101,0	8,7	ano	
AKS ano	52	CRP_0 h	mg/l	34,2	12,8	57,1	ne	0,27
AKS ne	18			58,6	5,5	111,4	ano	
AKS ano	52	GPBB_0h	μg/l	21,9	17,4	14,6	ano	< 0,01
AKS ne	18			6,2	5,1	2,3	ano	
AKS ano	52	GPBB_2h	μg/l	18,7	147,9	13,8	ne	< 0,01
AKS ne	18			5,9	5,7	2,1	ano	
AKS ano	52	GPBB_6h	μg/l	13,5	8,4	13,3	ne	0,5
AKS ne	18			6,0	6,0	1,2	ano	0,5
AKS ano	52	myoglobin_0h	μg/l	161,6	30,8	212,8	ne	0,06
AKS ne	18			79,4	43,3	84,8	ne	0,06
AKS ano	52	myoglobin_2h	μg/l	182,2	76,6	229,1	ne	0,07
AKS ne	18			65,0	47,1	48	ano	
AKS ano	52	myoglobin_6h	μg/l	214,5	92,6	248,2	ne	0,09
AKS ne	18			74,0	70,7	46,7	ano	
AKS ano	52	cTnI_0h	μg/l	2,5	0,2	4,9	ne	< 0,01
AKS ne	18			0,2	0,2	0	ano	
AKS ano	52	cTnI_2h	μg/l	1,9	0,4	3,1	ne	0,02
AKS ne	18			0,2	0,2	0	ne	
AKS ano	52	cTnI_6h	μg/l	7,6	0,9	3,1	ne	< 0,01
AKS ne	18			0,2	0,2	0	ne	
AKS ano	52	suma_GPBB	μg/l	57,1	51,7	30,5	ano	0,01
AKS ne	18			16,5	16,5	0,6	ano	
AKS ano	52	suma_cTnI	μg/l	13,7	4,4	25,2	ne	0,01
AKS ne	18			2,1	1,6	0,9	ne	
AKS ano	52	GPBBAdjcTnI	–	10,3	0,6	55,8	ne	< 0,01
AKS ne	18			–48,0	–53,5	11,3	ano	

X – průměr, SD – směrodatná odchylka, p – hladina významnosti, Suma – součet parametru ve 3 náběrech, GPBBAdjcTnI – hodnota GPBB adjustovaná na hodnotu cTnI, TK – krevní tlak

doplněno nepárovými srovnávacími testy (t-test nebo Mannův-Whitneyův test). K hodnocení diagnostické efektivity byla použita ROC analýza. Pro zjednodušení interpretace byla vypočtena ještě suma troponinu a suma GPBB jako součet hodnot troponinu (suma_cTnI) a GPBB (suma_GPBB) ve všech 3 náběrech. K hodnocení závislosti jednotlivých proměnných na přítomnosti AKS byla použita stepwise regrese a k adjustaci GPBB na cTnI bylo použito údajů získaných z regresních rovnic. Hodnota $p < 0,05$ byla považována za statisticky signifikantní.

Diagnostická efektivita byla hodnocena pomocí operační křivky ROC (stanovení plochy pod křivkou, optimální senzitivita a specifita při definované koncentraci analytu).

Výsledky

U 52 jedinců byl prokázán algický AKS (26 mužů a 26 žen), u 18 pacientů byly hodnoceny obtíže jako nekoronární (8 mužů, 10 žen). Z 52 osob s algickým AKS mělo 13 osob nestabilní anginu pectoris a 39 jedinců akutní infarkt myokardu bez elevace ST úseku na EKG (non-STEMI).

Osoby s algickým AKS se významně lišily od pacientů bez koronárního syndromu v hodnotách GPBB po příjmu a za 2 hod od příjmu ($p < 0,01$) a v koncentracích troponinu I (cTnI) ve všech 3 náběrech ($p < 0,05$). Také hodnoty suma troponinu a suma GPBB se významně lišily. Hodnoty věku ani zastoupení pohlaví se u obou skupin nelišily (tab. 1).

Pro hodnocení závislosti sledovaných proměnných na přítomnosti algického AKS byla provedena stepwise regrese. V regresním modelu vyšly jako významně nezávisle proměnné u vstup-

Tab. 2. Základní statistická data, osoby s non-STEMI vs jedinci s nekoronárními obtížemi (Bez AKS).

	n	parametr	jednotky	X	median	SD	normalita	p
non-STEMI	39	Věk	roky	74,5	75,0	12,5	ano	0,09
bez AKS	18			68,8	70,0	8,7	ano	
non-STEMI	39	CRP_0 h	mg/l	43,9	36,0	64,7	ne	0,16
bez AKS	18			58,6	5,5	111,4	ano	0,16
non-STEMI	39	GPBB_0h	µg/l	25,4	22,8	15,7	ano	< 0,01
bez AKS	18			6,2	5,1	2,3	ano	
non-STEMI	39	GPBB_2h	µg/l	21,8	16,6	15,7	ne	< 0,01
bez AKS	18			5,9	5,7	2,1	ano	
non-STEMI	39	GPBB_6h	µg/l	14,5	8,5	14,2	ne	0,32
bez AKS	18			6,0	6,0	1,2	ano	
non-STEMI	39	myoglobin_0h	µg/l	180,4	44,1	249,2	ne	0,11
bez AKS	18			79,4	43,3	84,8	ne	
non-STEMI	39	myoglobin_2h	µg/l	186,8	46,3	253,4	ne	0,18
bez AKS	18			65,0	47,1	48,0	ano	
non-STEMI	39	myoglobin_6h	µg/l	213,6	52,0	265,1	ne	0,1
bez AKS	18			74,0	70,7	46,7	ano	
non-STEMI	39	cTnI_0h	µg/l	3,5	0,9	5,6	ne	< 0,01
bez AKS	18			0,2	0,2	0,0	ano	
non-STEMI	39	cTnI_2h	µg/l	2,7	0,9	3,5	ne	< 0,01
bez AKS	18			0,2	0,2	0,0	ne	
non-STEMI	39	cTnI_6h	µg/l	10,1	4,9	25,7	ne	< 0,01
bez AKS	18			0,2	0,2	0,0	ne	
non-STEMI	39	suma_GPBB	µg/l	70,6	82,4	30,1	ano	< 0,01
bez AKS	18			16,5	16,5	0,6	ano	
non-STEMI	39	suma_cTnI	µg/l	18,1	7,1	7,9	ano	< 0,01
bez AKS	18			2,1	1,6	0,9	ne	
non-STEMI	39	GPBBAdjcTnI	–	14,5	8,5	14,2	ano	< 0,01
bez AKS	18			–48,0	–53,5	11,3	ano	

X – průměr, SD – směrodatná odchylka, p – hladina významnosti; Suma – součet parametru ve 3 náběrech, GPBBAdjcTnI – hodnota GPBB adjustována na hodnotu cTnI

ního vyšetření pouze hodnoty GPBB ($p < 0,05$). Koncentrace myoglobinu, cTnI, CRP, věku ani pohlaví nebyly do modelu zahrnuty. Po 2 hod po příjmu v regresním modelu vyšly opět jako významně nezávisle proměnné pouze hodnoty GPBB ($p < 0,05$). Koncentrace myoglobinu, cTnI, věku ani pohlaví nebyly opět do modelu zahrnuty. Po 6 hod nevyšly jako nezávisle proměnné žádné ze sledovaných ukazatelů.

Poté byli pacienti s AKS rozděleni podle diagnózy ještě na podskupinu osob s akutním infarktem myokardu (non-STEMI, 39 probandů), která byla srovnávána se skupinou osob bez AKS. Bylo zjištěno, že jedinci s non-STEMI měli vyšší hodnoty cTnI ve všech 3 náběrech, GPBB při příjmu a za 2 hod po příjmu a stejně tak vyšší hodnoty Suma_GPBB i Suma_cTnI ($p < 0,01$), tab. 2.

Pro hodnocení závislosti sledovaných proměnných na přítomnosti non-STEMI byla provedena pro každý odběr stepwise regrese. V regresním modelu vyšly při vstupním vyšetření i za 2 hod po příjmu jako významně nezávisle proměnné pouze hodnoty GPBB a cTnI ($p < 0,05$). Koncentrace myoglobinu, CRP, LD, věku ani pohlaví nebyly do modelu zahrnuty. Za 6 hod po příjmu vyšel jako nezávisle proměnný parametr pouze cTnI. Vzhledem k uvedenému byla provedena u parametrů, vyšetřených při příjmu, adjustace GPBB na cTnI (od hodnoty GPBB byla odečtena hodnota absolutního koeficientu výpočtu regrese GPBB na cTnI a výsledek dělen cTnI). I po této korekci byly zjištěny významně vyšší hodnoty GPBB adjustovaného na cTnI u osob s non-STEMI (14,5 vs –48,0; $p < 0,01$).

Při hledání souvislostí mezi GPBB a dalšími ukazateli bylo zjištěno, že hodnota GPBB souvisí s řadou kardiálních ukazatelů, nicméně tato souvislost nic neříká o přímém vztahu těchto hodnot (tab. 3).

Diagnostická efektivita GPBB pro přítomnost algického AKS po příjmu a za 2 hod po příjmu pacienta byla ze všech vyšetřených proměnných nejvyšší pro GPBB; v 6. hod bylo možno diagnostikovat přítomnost AKS pouze podle stanovení cTnI. Stanovení myoglobinu nebylo pro přítomnost AKS diagnostické vůbec, výhodou stanovení GPBB byla především vyšší časná senzitivita než u stanovení cTnI (tab. 4, graf 1 a 2).

Diskuse

Naše výsledky potvrdily vysokou senzitivitu i diagnostickou efektivitu sta-

novení GPBB při příjmu a za 2 hod po příjmu pacienta pro algický akutní koronární syndrom. V souladu s výsledky dříve provedených klinických studií se domníváme, že GPBB lze považovat za vysoce senzitivní ukazatel přítomnosti akutního infarktu myokardu (AIM), který se uvolňuje během 2–4 hod po jeho vzniku [1–3,13–16]. Literární údaje také hovoří o tom, že GPBB je také senzitivním ukazatelem pro detekci perioperační myokardiální ischemie a je možné, že jej lze využít i jako ukazatel časné reperfuze [6]. Hodnoty se normalizují během 1 až 2 dnů po vzniku myokardiálního poškození [2,4,6,8]. Falešně pozitivní zvýšení GPBB nacházíme u pacientů s traumaty nebo významným poškozením centrální nervové soustavy [1].

Za velice zajímavou skutečnost lze považovat informace o tom, že se GPBB zvyšuje také u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) bez přítomnosti myokardiální nekrózy; stanovení GPBB má u těchto osob významnou prognostickou hodnotu [7,9,13]. Je pravděpodobné, že GPBB by mohl diskriminovat (na rozdíl od myoglobinu nebo troponinů) přítomnost myokardiální ischemie, protože pouze GPBB se u těchto stavů zvyšuje nad horní referenční mez [9,15].

Současně jsme, stejně jako jiní autoři, prokázali, že hodnoty GPBB byly v prvních 2 hod po příjmu pacientů na troponinu nezávislé [14,16]. V podobné studii bylo zjištěno, že se hodnoty GPBB v plazmě zvyšují u 90,9 % osob s AKS již po 1 hod od vzniku bo-

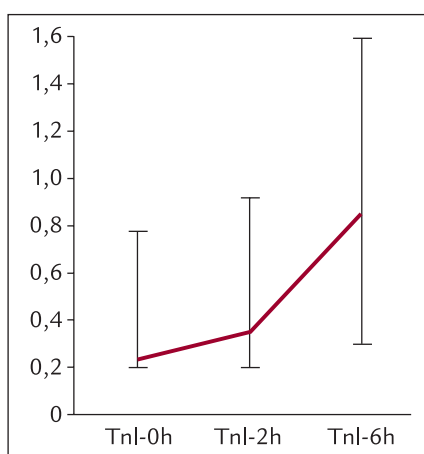
lesti, ve 100 % byly zvýšené za 4–5 hod. Během prvních 6 hod měl GPBB také vyšší senzitivitu (95,5–100 %) a speci-

fičnost (94–96 %) než myoglobin, CK-MB mass a srdeční troponin (ten měl vyšší senzitivitu než GPBB až po

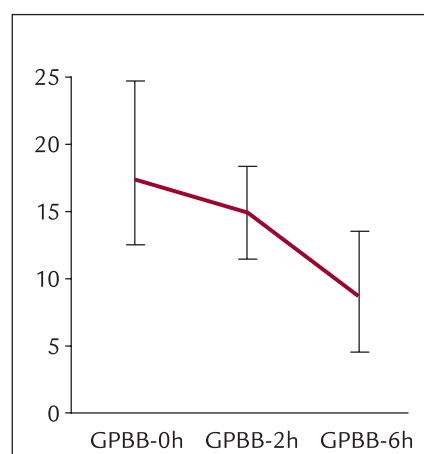
Tab. 3. Významné souvislosti mezi GPBB a ostatními měřenými ukazateli.

parametr 1	parametr 2	r	p
GPBB_0h	GPBB_2h	0,50	< 0,01
	GPBB_6h	0,36	0,03
	LD_0h	0,70	< 0,01
	cTnI_0h	0,48	< 0,01
	cTnI_2h	0,37	< 0,01
	cTnI_6h	0,51	< 0,01
	Myoglobin_0h	0,54	0,03
GPBB_2h	GPBB_0h	0,50	
GPBB_6h	GPBB_0h	0,36	0,03
	Myoglobin_0h	0,54	
	cTnI_0h	0,53	
	cTnI_2h	0,38	0,03
	cTnI_6h	0,38	0,04

r – korelační koeficient, *p* – hladina významnosti



Graf 1. Dynamika srdečního troponinu I u osob s akutním koronárním syndromem (medián a 95% interval spolehlivosti). Hodnoty troponinu (cTnI) jsou vyjádřeny na ose y v µg/l. Na ose x je vyjádřena doba odběru (0 hod – příjem, 2 hod – za 2 hod od příjmu, 6 hod – za 6 hod od příjmu).



Graf 2. Dynamika GPBB u osob s akutním koronárním syndromem (medián a 95% interval spolehlivosti). Hodnoty glykogenfosforylázy BB (GPBB) jsou vyjádřeny na ose y v µg/l. Na ose x je vyjádřena doba odběru (0 hod – příjem, 2 hod – za 2 hod od příjmu, 6 hod – za 6 hod od příjmu).

Tab. 4. Diagnostická efektivita stanovených kardiálních ukazatelů.

parametr	senzitivita %	95% CI	specifita %	95% CI	AUC	95% CI	PPV+ %	NPV- %	cut-off	jednotky
myoglobin_0h	95,80	85,7–99,4	37,50	15,3–64,5	0,67	0,54–0,78	82,00	75,00	26,70	µg/l
GPBB_2h	73,90	58,9–85,7	100,00	73,4–100	0,87	0,75–0,94	100,00	50,00	9,00	µg/l
cTnI_2h	54,50	38,9–69,9	83,30	51,6–97,4	0,69	0,54–0,8	92,30	33,30	0,20	µg/l
myoglobin_2h	36,40	22,4–52,2	100,00	73,4–100	0,67	0,54–0,79	100,00	30,00	153,00	µg/l
GPBB_6h	52,90	35,1–70	100,00	40,2–100	0,60	0,43–0,76	100,00	20,00	7,00	µg/l
cTnI_6h	68,40	51,3–82,5	100,00	62,9–100	0,85	0,7–0,93	100,00	40,00	0,20	µg/l
myoglobin_6h	100,00	90,2–100	40,00	12,4–73,6	0,68	0,52–0,8	85,70	100,00	28,60	µg/l

95% CI – 95% konfidenční interval, AUC – plocha pod křivkou, PPV+ % – pozitivní prediktivní hodnota, NPV- % – negativní prediktivní hodnota

prvních 3–4 hod po vzniku příhody) [8,16].

Uvedené nálezy by mohly být výzvou pro výrobce automatických imunoanalytických systémů, aby zařadili toto vyšetření do svého portfolia. Z prvních vlastních zkušeností také víme, že i využití stanovení GPBB v režimu POCT je použitelné pro rutinní klinickou diagnostiku akutního infarktu myokardu [10].

Komerční soupravy na stanovení GPBB nebyly ještě před několika lety ve světě dostupné (existovaly pouze in house metody ELISA) [2,3,5,7]. Teprve před několika měsíci se objevily na trhu diagnostické soupravy (schválené US Food and Drug Administration a označené jako IVD-CE) na bázi ELISA a pro režim rychlé diagnostiky u lůžka (POCT – Point-of-Care testing) [1]. Teoretický přínos tohoto stanovení je jistě zajímavý a pro akutní medicínu možná i zásadní. Problémem však zůstává cena jednoho vyšetření, která se pohybuje okolo 12–15 EUR (podle způsobu využití testu buď na bázi ELISA nebo POCT). V současné době nejsou k dispozici ani údaje o způsobu hodnocení tohoto testu v ČR zdravotními pojišťovnami. Tyto fakta jistě mohou zatím omezit rutinní využití tohoto testu v ČR.

V naší práci jsme sice také zjistili vysokou senzitivitu stanovení myoglobinu, nicméně operační křivka (ROC) potvrdila opakovaně prezentované závěry řady studií o nedostatečné diagnostické efektivitě myoglobinu a tudíž nevhodnosti použití této analýzy pro laboratorní diagnostiku akutního koronárního syndromu (nedostatečná plocha pod křivkou) [2,5,7,11].

Výsledky naší práce by mohly být limitovány nejasnými údaji o době prodloužení od vzniku bolesti do příjmu pacienta na interní oddělení. Vzorové plazmy na stanovení GPBB byly získávány z odběrů u pacientů, kdy pouze u přibližně 2/3 z nich bylo možné odhadnout dobu prodloužení do jejich příjmu, která činila průměrně 3 hod. Především starší pacienti nebyli často

schopni přesně odhadnout dobu trvání bolesti, která také často nebývá vždy přesně určitelná, protože bolesti oscilují, mají atypický charakter atd. Někdy se ani nejednalo o typické bolesti, ale např. o nevolnost s pocením a nějakou formou atypické oprese na hrudi, změnami na EKG, zvýšenou hodnotou troponinu atp. Výpovědní hodnotu GPBB (diagnostickou efektivitu) jsme pak také srovnávali s efektivitou troponinu, který je považován za zlatý standard laboratorní diagnostiky AIM.

Lze uzavřít, že stanovení GPBB pomocí uvedené soupravy ELISA má vysokou diagnostickou efektivitu pro první hodiny po vzniku algické formy akutního koronárního syndromu a koncentrace GPBB je na hodnotách troponinu nezávislá. Toto vyšetření lze doporučit pro časnou diagnostiku algické formy AKS; v kombinaci se stanovením troponinu by mělo diagnosticky pokrýt první dny po vzniku koronární příhody.

Literatura

1. Diagenics. Online: <http://www.diagenics.de>
2. Apple FS, Wu AHB, Mair J et al. Future Biomarkers for Detection of Ischemia and Risk Stratification in Acute Coronary Syndrome. Clin Chem 2005; 51: 810–824.
3. Hofmann U, Rabinzsch G, Loster K et al. Immunoenzymometric assay for the heart specific glycogen phosphorylase BB in human serum using monoclonal antibodies. Biomed Biochim Acta 1989; 48: 132–136.
4. Kemp M, Donova J, Higham H et al. Biochemical markers of myocardial injury. Br J Anaesth 2004; 93: 63–73.
5. Mair J. Glycogen phosphorylase isoenzyme BB to diagnose ischaemic myocardial damage. Clin Chim Acta 1998; 272: 79–86.
6. Mair P, Mair J, Krause EG et al. Glycogen phosphorylase isoenzyme BB mass release after coronary artery bypass grafting. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1994; 32: 543–547.
7. Mair J, Puschendorf B, Amidy J et al. Release of glycogen phosphorylase in patients with unstable angina and transient ST-T alterations. Br Heart J 1994; 72: 125–127.
8. Peetz D, Post F, Schinzel H et al. Glycogen phosphorylase BB in acute coronary syndromes. Clin Chem Lab Med 2005; 43: 1351–1358.
9. Rabinzsch G, Mair J, Lechleitner P et al. Immunoenzymometric assay of human glycogen phosphorylase isoenzyme BB in diagnosis of ischemic myocardial injury. Clin Chem 1995; 41: 966–978.
10. Stejskal D, Lačňák B, Jedelský L et al. The utilisation of glycogen phosphorylase BB measurement with POCT in the diagnosis of acute coronary syndromes. A comparison with results of ELISA. Biomed Papers 2007 (v recenzním řízení).
11. Wu AHB, Apple FS, Gibler WB et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the Use of Cardiac Markers in Coronary Artery Diseases. Clin Chem 1999; 45: 1104–1121.
12. Achermann M. Doporučení k diagnostice a léčbě nestabilní anginy pectoris – revize 2002. Online: <http://www.kardio-cz.cz/index.php?&desktop=clanky&action=view&id=86>
13. Pettilä I, Penttilä K, Rantanen T. Laboratory diagnosis of patients with acute chest pain. Clin Chem Lab Med 2000; 38: 187–197.
14. Lu Y, Yu HL, Yang S. Relationship between glycogen phosphorylase BB and cardiac ischemic area or infarction area in experimental acute myocardial infarction. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2005; 17: 433.
15. Wu AH. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. MLO Med Lab Obs 2003; 35: 36–38.
16. Ortak M, Holle AK, Lehmann W et al. GPBB – a promising cardiac marker in early detection of acute myocardial infarction. Clin Res Cardiol 2007; 96(Suppl 1): V1917.
17. Klabunde RE. Cardiovascular Physiology Concepts. Online: <http://www.cv-physiology.com/Blood%20Pressure/BP006.htm>
18. Albert JS, Thygesen K, Altman E et al. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 959–969.

prim. MUDr. Bořek Lačňák
www.nemstbk.cz
e-mail: lacnakb@seznam.cz

Doručeno do redakce: 18. 3. 2007
Přijato po recenzi: 12. 6. 2007