

ОКП 93 9816

«УТВЕРЖДАЮ»



Генеральный директор
ЗАО «СЕРВИС ИНСТРУМЕНТ ПЛЮС»

Гуськов Владимир Михайлович

22 августа 2011 года

**ИНСТРУКЦИЯ
ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ**

**Реагенты для in vitro диагностики на анализаторах серии i-STAT,
производства компании Abbott Point of Care Inc., США**

**Соответствуют требованиям национальных и международных стандартов
ГОСТ Р 51088-97, ГОСТ Р 51352-99**

2011

В-тип натрийуретического пептида / (BNP)

Предназначение

Тест i-STAT BNP является *in vitro* диагностическим тестом для количественного измерения В-типа натрийуретического пептида (BNP) в образцах цельной крови или плазмы с использованием ЭДТА в качестве антикоагулянта. Измерения BNP могут быть использованы при диагностике и оценке тяжести застойной сердечной недостаточности.

Эти картриджи предназначены для использования с анализатором «i-STAT 1», имеющим

символ , но не с анализаторами «Portable Clinical Analyzer» или «Philips Medical Systems» (прежнее название Agilent Technologies) Blood Analysis Module (BAM). Как часть системы i-STAT тест с BNP должен использоваться медицинским персоналом, прошедшим соответствующую подготовку.

Объяснение метода

В картриджах теста i-STAT BNP используется двухсайтовый иммуноферментный метод (ELISA). Антитела, специфичные к BNP, помещены на электрохимическом сенсоре, размещенном на кремниевой пластинке в картридже. На другом участке этой кремниевой пластинки размещается конъюгат (антитела, специфичные к определенной части молекулы BNP, связанные с ферментом щелочной фосфатазой). При попадании в картридж образца плазмы или цельной крови происходит растворение конъюгата с датчика в самом образце. Конъюгат, растворившийся в образце, взаимодействует с молекулами BNP образца. В результате этого молекулы BNP образца оказываются связанными (мечеными посредством антитела) с ферментом – щелочной фосфатазой. Далее, во время инкубационного периода (примерно 7 минут), происходит взаимодействие антител электрохимического сенсора с молекулами BNP образца, мечеными щелочной фосфатазой. В результате этого взаимодействия на электрохимическом сенсоре образуется «сэндвич» антитело-антиген-антитело (антиген – BNP). После инкубации объем образца с не прореагировавшим конъюгатом смывается и замещается промывочным раствором, в состав которого входит субстрат щелочной фосфатазы. Щелочная фосфатаза, входящая в состав «сэндвича», расщепляет субстрат и при этом образуется электроактивный продукт. Электрохимический (амперометрический) чувствительный элемент картриджа измеряет этот продукт, количество которого прямо пропорционально концентрации BNP в образце.

Содержимое

Каждый i-STAT BNP картридж имеет лунку для внесения образца, чувствительные элементы для определения BNP, как это описано выше, и все реагенты, необходимые для выполнения теста. Картридж содержит буфер и консерванты. Список реагентных составляющих приведен ниже:

Реактивы	Биологический источник
Конъюгат: антитело-щелочная фосфатаза IgG	Мышиный (Murine) IgG: Коровий кишечник (Bovine Intestine)
Натрий аминифенил фосфат	Козий (Caprine) IgG: Мышиный (Murine) IgG
Гепарин	N/A
	Свиной кишечник (Porcine Intestine)

Метрологическое обеспечение

Тест Системы i-STAT для В-типа натрийуретического пептида (BNP) предназначен для измерения концентрации BNP субстанций в плазме или в ЭДТА плазменной фракции цельной крови (единицы измерения: пг/мл или нг/л). Тест используется для диагностики *in vitro*. Величины значений BNP в проверочных материалах Системы i-STAT, т.е. в контролях и калибраторах, соответствуют рабочим калибраторам, приготовленным из синтетического BNP

(Peptide International, Louisville, KY, Cat# 4212v). Контроли Системы i-STAT действительны только для использования с Системой i-STAT. При определении в них содержания BNP другими методами, получаемые величины значений BNP могут не совпадать со значениями, указанными в описании контролей.

Дополнительная информация, по метрологической поддержке, может быть получена в Abbott Point of Care Inc.

Регистрируемый диапазон

Тест **i-STAT BNP** работает при содержании BNP в образце в диапазоне от 15 до 5000 пг/мл (нг/л). Образцы со значениями ниже регистрируемого диапазона помечаются как "**<15 нг/мл**" на экране дисплея анализатора. Пробы с содержанием BNP выше верхнего предела определения помечаются как "**>5000 пг/мл**" на экране дисплея анализатора.

Диапазон нормальных значений

Были проанализированы образцы цельной крови или плазмы 165 здоровых доноров. До 95% всех результатов находились в интервале значений с верхней границей 50 пг/мл (нг/л).

ПРИМЕЧАНИЕ: Каждой лаборатории следует выработать свой собственный диапазон нормальных значений при использовании теста **i-STAT BNP**.

Клиническое значение

Застойная сердечная недостаточность [Congestive heart failure (CHF)] сложный клинический синдром, выражающийся в снижении сердечного выброса, который становится недостаточным, чтобы соответствовать метаболическим потребностям организма.¹ Это может быть результатом дисфункции желудочка либо в систоле (сокращении) либо в диастоле (расслаблении) либо обеих причин одновременно.² Самой частой причиной застойной сердечной недостаточности (CHF) является ишемическая болезнь сердца. Другие случаи включают: гипертонию, миокардит, заболевания клапанного аппарата сердца и идиопатические (неизвестные) причины.³

Распространенные симптомы включают: пароксизмальную ночную одышку [paroxysmal nocturnal dyspnea (PND)], ортопноэ, одышка при нагрузке [dyspnea on exertion (DOE)], ночной кашель и периферический отек.²

Клинические признаки включают повышенное венозное давление в яремной вене, хрипы в легких при аускультации, наличие третьего сердечного тона и периферический отек.² К сожалению, эти признаки и симптомы переменчивы и если и присутствуют, то неспецифичны, так как другие клинические состояния, например хроническая обструктивная болезнь легких может давать аналогичную клиническую картину.⁴

В-тип натрийуретического пептида (BNP), является представителем семейства структурно сходных пептидных нейрогормонов, в которое входят также: предсердный натрий диуретический пептид (ANP) и натрийуретический пептид С-типа (CNP). Функцией натрийуретического пептида С-типа (CNP) является регуляция давления крови, электролитного баланса и объема жидкости. ANP накапливается в гранулах предсердия и быстро высвобождается в ответ на растяжение предсердия. В противоположность ему, BNP синтезируется, накапливается и освобождается главным образом миокардом желудочков в ответ на увеличение объема или повышение давления.¹ Пре-про-BNP (134 аминокислот) синтезируется в сердечных миоцитах и превращается в про-BNP (108 аминокислот) - молекулу предшественник. Про-BNP позже расщепляется в физиологически активный BNP (32 аминокислоты) и N-концевой фрагмент, обозначаемый как N-концевой про-BNP (76 аминокислот).³

Многочисленные клинические испытания указывают на потенциальную клиническую пользу использования плазматического BNP в:

1. диагностике одышки и застойной сердечной недостаточности (CHF)^{4,5},
2. выявлении левожелудочковой, систолической и диастолической дисфункции^{6,7},
3. прогнозе пациентов с застойной сердечной недостаточностью (CHF) и с острым коронарным синдромом^{8,9}, и
4. наблюдении за терапией пациентов с застойной сердечной недостаточностью (CHF)^{10,11}.

a Abbott Point of Care Rev.

Date: 17-Sep-09

Art: 716969-01C

Многочисленные исследования позволили установить величину BNP, позволяющую диагностировать застойную сердечную недостаточность (CHF) у пациентов, страдающих одышкой.¹² Davis, et al, измерил уровень ANP у 52 пациентов страдающих острой одышкой.^{12,13} Они обнаружили, что концентрация BNP в плазме более точно отражают окончательный диагноз, чем это получается при использовании фракции выброса или уровня концентрации ANP в плазме. Morrison, et al также показали, что быстрое исследование BNP

может помочь отличить одышку легочного происхождения от одышки сердечного происхождения.⁴ Кроме того, специализированная группа [Task Force] Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению застойной сердечной недостаточности включила тестирование натрийуретического пептида (т.е. BNP) вместе с ЭКГ и рентгенографией грудной клетки в свое руководство по диагностике и/или исключения сердечной недостаточности.¹⁴

The Breathing Not Properly study /Исследование свободного дыхания/, Многонациональное перспективное исследование 1586 пациентов с патологией дыхания, подтвердило клиническую пользу быстрого измерения BNP, используемого в совокупности с другой клинической информацией, для диагностики или исключения застойной сердечной недостаточности в отделениях реанимации¹⁵. Уровень BNP был значительно выше у пациентов с длительной застойной сердечной недостаточностью, чем у пациентов с одышкой не кардиального происхождения (675 пг/мл против 110 пг/мл). Значение отсечки [cutoff] BNP 110 пг/мл имеет чувствительность 90% и специфичность 76% для дифференциальной диагностики застойной сердечной недостаточности (CHF), от других случаев одышки. Значение отсечки 50 пг/мл обладает отрицательной предсказуемостью с величиной 96%. Среди врачей отделения реанимации отмечалась 43% нерешительность в постановке диагноза у пациентов с одышкой. Если бы у этих врачей были в распоряжении данные по уровню BNP, степень этой нерешительности была бы снижена до 11%. В многофакторном анализе уровень BNP всегда вносит вклад в диагноз, даже после изучения истории болезни и физикального обследования. Уровень BNP также увеличивается у пациентов с левожелудочковой недостаточностью, и значение может быть использовано для оценки тяжести хронической болезни сердца, так же он коррелирует и с функциональным классом и прогнозом пациента Нью Йоркской ассоциации кардиологов [New York Heart Association (NYHA)].¹

Steg, et al в 2005 показали, что измерения BNP обладают значительным превосходством по сравнению с однократным определением фракции выброса левого желудочка по данным ЭКГ при идентификации пациентов с хроническим заболеванием сердца, в независимости от порогового значения.¹⁶ Двумерная эхокардиография оказалась менее чувствительной чем однократное определение BNP в диагностике застойной сердечной недостаточности (CHF). Однако, два этих показателя обладают существенной дополняющей диагностической ценностью и когда применяются в комплексе имеют значительно большую точность по сравнению с использованием каждого метода по отдельности. Это наводит на мысль, что если это возможно, оба метода необходимо использовать совместно.¹⁶ Исследования показывают, что BNP также имеют возрастающую роль в прогностической оценке пациентов с заболеваниями сердца.¹⁷ BNP является мощным прогностическим индикатором для пациентов с застойными заболеваниями сердца на всех стадиях и кажется, будет лучшим предиктором чем многие традиционные прогностические индикаторы, такие как класс Нью Йоркской сердечной ассоциации, содержание креатинина в сыворотке и возможно фракция выброса левого желудочка.¹⁸ Риск смерти возрастает примерно на 35% на каждые 100 пг/мл увеличения BNP у пациентов с застойной сердечной недостаточностью.¹⁸ Повышенные значения BNP также предсказывают выживание пациентов, для которых не известно о наличии у них застойных заболеваний, с удвоением риска у пациентов со значениями BNP >20 пг/мл.¹⁸ Так же было показано, что BNP предсказывает заболеваемость и летальность при других сердечнососудистых состояниях, таких как коронарный синдром и острый инфаркт миокарда.¹⁹ Пациенты с повышенным уровнем BNP имеют большую частоту сердечных осложнений и более высокую смертность после инфаркта миокарда. Когда различные нейрогормоны (включая BNP и катехоламины) измеряли спустя 1-4 дня после острого инфаркта, BNP был единственным независимым предиктором поздней фракции выброса [ejection fraction (EF <40%)] и был самым мощным предиктором смертности в течении 4 месяцев после инфаркта.²⁰ У 2525 пациентов с острым инфарктом миокарда, магнитуа подъема BNP коррелировала со смертностью, сердечной недостаточностью, и повторными инфарктами в период как 30 дней так и 10 месяцев после начала заболевания.⁸ Стратегия комбинирования фракции выброса и BNP уточняют риск стратификации по сравнению с изолированным использованием этих параметров.²¹

Rev. Date: 17-Sep-09

Art: 716969-01C

BNP - 4

Ожидаемые значения

Популяция без сердечной патологии

Образцы плазмы от 890 человек (465 женщин и 425 мужчин) не имевших установленный диагноз «сердечная недостаточность» были протестированы с использованием AxSYM® BNP метода. Эта популяция включала не госпитализированных пациентов с болезнями почек (не на диализе), диабетом, гипертонией и хроническими обструктивными болезнями легких. Уровни

BNP у пациентов с болезнями почек, диабетом, гипертонией и хроническими обструктивными болезнями легких статистически не отличались от популяции практически здоровых людей. Данные этого исследования суммированы в следующей таблице.¹

Популяция без заболеваний сердца - все (возрастные группы)

	Все	<45 Лет	45-54 Лет	55-64 Лет	65-74 Лет	75+ Лет
Количество образцов (N=)	890	205	146	171	248	120
Медиана (пг/мл)	21	17	9	24	23	31
Среднее значение (пг/мл)	39	28	21	37	47	63
SD (пг/мл)	66	36	30	48	80	109
95я просентиль	135	85	87	119	160	254
Процентиль < 100 пг/мл	91.5%	96.6%	95.2%	94.2%	87.1%	83.3%
Минимальное значение (пг/мл)	0	0	0	0	0	0
Максимальное значение (пг/мл)	907	263	142	380	907	837

Популяция без заболеваний сердца - мужчины (возрастные группы)

	Все	<45 Лет	45-54 Лет	55-64 Лет	65-74 Лет	75+ Лет
Количество образцов (N=)	425	107	71	94	115	38
Медиана (пг/мл)	14	12	1	17	21	37
Среднее значение (пг/мл)	30	23	9	26	47	49
SD (пг/мл)	61	34	14	45	96	51
95я просентиль	104	73	40	80	150	121
Процентиль < 100 пг/мл	94.8%	97.2%	100.0%	97.9%	88.7%	89.5%
Минимальное значение (пг/мл)	0	0	0	0	0	0
Максимальное значение (пг/мл)	907	200	57	380	907	254

BNP - 5

Art: 716969-01C

Rev. Date: 17-Sep-09

Популяция без заболеваний сердца - женщины (возрастные группы)

		Функциональный класс NYHA				
	Все	<45 Лет	45-54 Лет	55-64 Лет	65-74 Лет	75+ Лет

¹ Типичные данные, результаты в отдельных лабораториях могут отличаться от этих данных.

Количество образцов (N=)	465	98	75	77	133	82
Медиана (пг/мл)	26	23	23	37	23	25
Среднее значение (пг/мл)	46	34	34	51	46	69
SD (пг/мл)	70	37	36	48	63	126
95я просентиль	150	89	111	155	159	266
Процентиль < 100 пг/мл	88.4%	95.9%	90.7%	89.6%	85.7%	80.5%
Минимальное значение (пг/мл)	0	0	0	0	0	0
Максимальное значение (пг/мл)	837	263	142	230	374	837

В силу значительных межпопуляционных демографических различий каждой лаборатории рекомендуется установить свои интервалы нормальных значений.

Популяция с сердечной недостаточностью

Образцы плазмы от 693 пациентов с диагнозом сердечная недостаточность (231 женщин, 462 мужчин) были проанализированы с использованием AxSYM BNP. Все пациенты этой популяции были разбиты на группы в соответствии с системой функциональной классификации, опубликованной Нью Йоркской ассоциацией кардиологов [New York Heart Association (NYHA)].²² Эта система подразделяет пациентов с сердечной недостаточностью на четыре категории по степени прогрессирования заболевания (классы от I до IV) на основании субъективной оценки клинических признаков и симптомов у пациента. Данные этого исследования суммированы в приведенной далее таблице.²

Популяция с сердечной недостаточностью – все пациенты

		Функциональный класс NYHA			
		I	II	III	IV
Количество образцов (N=)	693	124	319	190	60
Медиана (пг/мл)	298	133	266	335	1531
Среднее значение (пг/мл)	578	320	432	656	1635
SD (пг/мл)	771	388	574	841	1097
5я просентиль	14	9	15	12	188
95я просентиль	2154	1257	1534	2516	>4000
Процентиль ≥ 100 пг/мл	74.2%	58.1%	73.0%	79.0%	98.3%
Минимальное значение (пг/мл)	0	3	0	0	14
Максимальное значение (пг/мл)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

Популяция с сердечной недостаточностью – мужчины

		Функциональный класс NYHA			
		I	II	III	IV
Количество образцов (N=)	462	90	235	121	116
Медиана (пг/мл)	462	390	835	821	1032
Среднее значение (пг/мл)	462	390	835	821	1032
SD (пг/мл)	462	390	835	821	1032
5я просентиль	462	390	835	821	1032
95я просентиль	462	390	835	821	1032
Процентиль ≥ 100 пг/мл	462	390	835	821	1032
Минимальное значение (пг/мл)	462	390	835	821	1032
Максимальное значение (пг/мл)	462	390	835	821	1032

² Типичные данные, результаты в отдельных лабораториях могут отличаться от этих данных.

5я просентиль	12	9	14	22	265
95я просентиль	1976	1281	1356	2288	3654
Процентиль ≥ 100 пг/мл	71.0%	56.4%	70.7%	76.0%	96.9%
Минимальное значение (пг/мл)	0	3	0	0	14
Максимальное значение (пг/мл)	>4000	1408	3782	>4000	>4000

Популяция с сердечной недостаточностью – женщины

		Функциональный класс NYHA			
		I	III	III	IV
	Все				
Количество образцов (N=)	231	30	104	69	28
Медиана (пг/мл)	385	174	298	466	1408
Среднее значение (пг/мл)	685	341	481	760	1623
SD (пг/мл)	858	388	641	870	1186
5я просентиль	16	14	21	12	244
95я просентиль	2593	1022	2031	2718	>4000
Процентиль ≥ 100 пг/мл	80.5%	63.3%	77.9%	84.1%	100.0%
Минимальное значение (пг/мл)	0	10	0	0	173
Максимальное значение (пг/мл)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

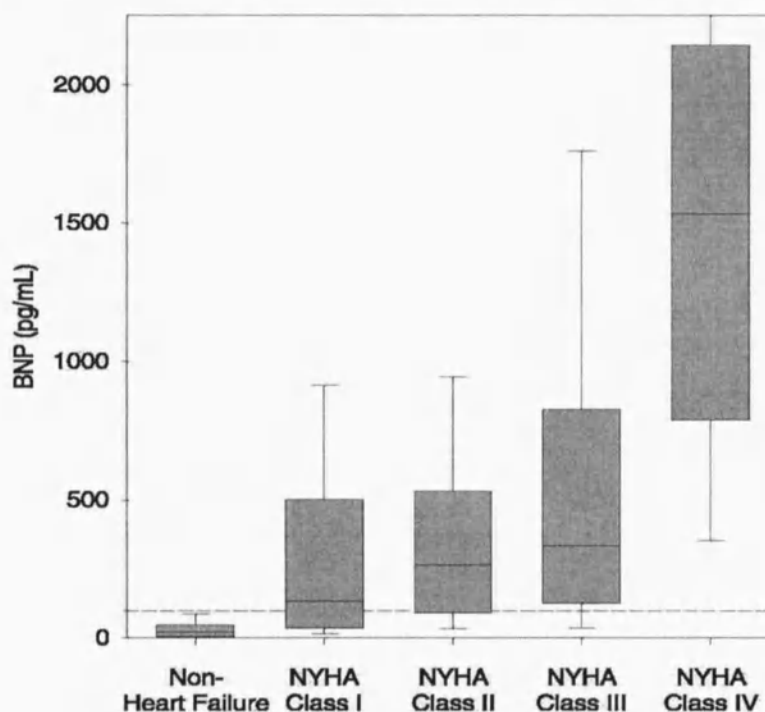
¹ Типичные данные, результаты в отдельных лабораториях могут отличаться от этих данных.

Rev. Date: 17-Sep-09

Art: 716969-01C

BNP - 7

График клинического исследования популяции, разделённой в соответствии с классификацией NYHA, представлен на следующем рисунке.



Штриховая линия соответствует значению 100 пг/мл, предполагаемый порог решения для метода AxSYM BNP. В подтверждение, опубликованных ранее литературных данных,²³ эти данные демонстрируют прогрессивное увеличение концентрации BNP с повышением класса в классификации NYHA. Этот анализ свидетельствует о том, что измерения BNP предоставляют объективную информацию для использования при оценке тяжести сердечной недостаточности

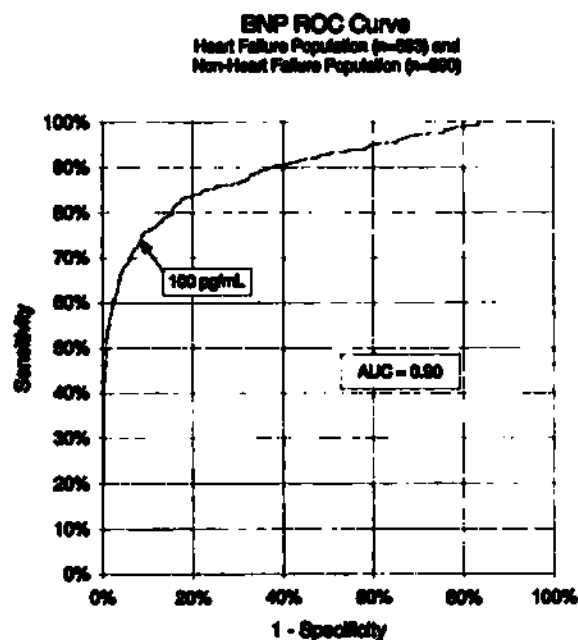
BNP - 8

Art: 716969-01C

Rev. Date: 17-Sep-09

Данные описанного выше клинического исследования были использованы для создания рабочей характеристики [Receiver Operating Characteristic (ROC)] кривой BNP порогов решения против клинической чувствительности и клинической специфичности, показанных на следующем графике. Порог решения 100 пг/мл теста BNP демонстрируют клиническую

чувствительность и специфичность, соответственно 74,2% и 91,5%. Площадь под кривой [The area under the curve (AUC)] составляет 0,9 (от 0,86 до 0,92, 95% CI).



Калибраторы i-STAT BNP сопоставимые по значениям с внутренними референсными стандартами, приготовленным гравиметрически из синтетического BNP. Внутренний референсный стандарт однократно тестировался с помощью метода ARCHITECT BNP с порогом принятия решения 100 пг/мл.

Rev. Date: 17-Sep-09

Art: 716969-01C

BNP - 9

Анализ популяции с сердечной недостаточностью и популяции без неё, по - возрастным категориям, был выполнен на основании данных, опубликованных Американской ассоциацией кардиологов, [the American Heart Association], представленных в работе «The 2000 Heart and Stroke Statistical Update»,²⁴ и в соответствии с возрастной структурой населения США.²⁵ Распределение по возрасту в рассматриваемой популяции приблизительно следующее: лица моложе 45 лет составляют 9%, лица 45-54 лет – 11%, лица 55-64 лет – 22%, лица 65-74 лет – 26%, и люди старше 75 лет – 32%. Полученная в результате площадь под кривой [The area under the curve (AUC)] составила 0,87 (от 0,85 до 0,90, 95% CI). Клиническая чувствительность и специфичность при использовании порога принятия решения 100 пг/мл представлены в следующей таблице.³

Мужчины (возрастные группы)						
	Все	<45 лет	45-54 лет	55-64 лет	65-74 лет	75+ лет
Чувствительность	71.0% (328/462)	47.1% (8/17)	57.1% (24/42)	57.3% (51/89)	70.6% (115/163)	86.1% (130/151)
95% Доверительный интервал	66.6 до 75.1%	23.0 до 72.2%	41.0 до 72.3%	46.4 до 67.7%	62.9 до 77.4%	79.5 до 91.2%
Специфичность	94.8% (403/425)	97.2% (104/107)	100.0% (71/71)	97.9% (92/94)	88.7% (102/115)	89.5% (34/38)
95% Доверительный интервал	92.3 до 96.7%	92.0 до 99.4%	94.9 до 100.0%	92.5 до 99.7%	81.5 до 93.8%	75.2 до 97.1%

Женщины (возрастные группы)						
	Все	<45 лет	45-54 лет	55-64 лет	65-74 лет	75+ лет
Чувствительность	80.5% (186/231)	44.4% (4/9)	73.3% (11/15)	50.0% (13/26)	80.6% (58/72)	91.7% (100/109)
95% Доверительный интервал	74.8 до 85.4%	13.7 до 78.8%	44.9 до 92.2%	29.9 до 70.1%	69.5 до 88.9%	84.9 до 96.2%
Специфичность	88.4% (411/465)	95.9% (94/98)	90.7% (68/75)	89.6% (69/77)	85.7% (114/133)	80.5% (66/82)
95% Доверительный интервал	85.1 до 91.2%	89.9 до 98.9%	81.7 до 96.2%	80.6 до 95.4%	78.6 до 91.2%	70.3 до 88.4%

Рабочие характеристики

Данные по точности собирались на множестве рабочих мест следующим образом: дубликаты каждого контроля тестировались ежедневно в течение 20 дней тремя различными партиями картриджей, Общее количество 434 измерения. Усредненная статистика приведена далее.

Данные по погрешностям для цельной крови собирались следующим образом: образцы цельной крови от 5 здоровых доноров были обогащены для создания низкой, средней и высокой концентраций BNP, сформировав таким образом 15 образцов, каждый из которых был измерен 10 картриджами одной партии, всего было задействовано 3 партии картриджей. Среднее значение концентрации BNP составило 84 - 3925 пг/мл погрешности в пределах одного образца (%CV) составили от 3.4 до 9.4%; Среднее значение концентрации BNP и погрешность составили, соответственно 1464 пг/мл и 6.5%.

Данные по сравнению методов собирались в соответствии с руководством CLSI EP9-A2.²⁶ Образцы венозной крови собирались в вакуумизированные пробирки с ЭДТА и анализировались в повторных пробах на системе i-STAT. Часть образцов центрифугировалась и отделённая плазма

³ Типичные данные, результаты в отдельных лабораториях могут отличаться от этих данных.

анализировалась в повторных пробах на системе i-STAT и сравниваемым методом в течении 1 часа после сбора образца.

Регрессионный анализ по Демингу²⁷ был выполнен на первом дубле каждого образца. В таблице сравнения методов, n это количество образцов в наборе данных, S_{xx} и S_{yy} относятся к оценкам погрешностей основанных на повторных исследованиях сопоставимого метода и i-STAT метода, соответственно, $S_{y.x}$ стандартная ошибка оценки, и r коэффициент корреляции²⁸.

Методы сравнения значительно варьируют от точки к точке вследствие различий в обработке образцов, калибровки метода сравнения и иных местных специфических особенностей.

Тесты i-STAT BNP предназначены для количественной оценки содержания BNP в цельной крови и плазме образцов. Серии образцов для сравнения результатов цельной крови и плазмы были приготовлены из крови, полученной от 25 здоровых доноров. Нативная цельная кровь каждого из доноров и плазма, полученная из нее с помощью центрифугирования, сначала тестировалась в дублях с помощью картриджей i-STAT BNP. Затем образцы цельной крови обогащались BNP и после небольшого периода уравнивания, образцы отцентрифугированной плазмы и цельной крови тестировались в дублях. Было использовано три различные партии картриджей i-STAT BNP, при этом, для каждого донора использовались картриджи одной партии. Результаты регрессионного анализа по Демингу цельной крови по отношению к плазме (ось-х) и данные корреляции суммированы ниже для всех образцов $[BNP] < 5000$ пг/дЛ и отдельно для образцов с $[BNP] < 1000$ пг/дЛ.

Данные точности (пг/мл)

Водный контроль	Среднее	%CV (в серии)	%CV (общее)
Уровень 1	126	9.0	11.1
Уровень 2	1551	6.6	8.1
Уровень 3	3337	8.0	9.8

Метод сравнения

Abbott ARCHITECT	
N	433
Среднее (Mean) (пг/мл)	482,1
S_{xx} (пг/мл)	38,1
S_{yy} (пг/мл)	97,6
Наклон (Slope)	0,971
Пересечение (Intercept)	-14,4
$S_{y.x}$	198,0
Xmin	5
Xmax	4797,7
Корреляция (Correlation), r	0,961

Равноценность цельной крови и плазмы (ось-х)

Плазма($[BNP] < 5000$ пг/мл)

Плазма($[BNP] < 1000$ пг/мл)

²⁸ Обычное предупреждение относительно использования регрессионного анализа приведено здесь в качестве напоминания: Для любого исследуемого параметра «если данные собраны в узком диапазоне, оценка параметров регрессии относительно неопределенны и могут оказаться необъективными. Таким образом прогнозы на основе таких оценок будут ошибочными».⁴ Коэффициент корреляции r , может быть использован как ориентир для оценки адекватности сравниваемого метода, если значение коэффициента корреляции $r > 0.975$.

N	49	36
Среднее (Mean) (пг/мл)	776	146
Sxx (пг/мл)	122.0	18.5
Syy (пг/мл)	98.1	16.5
Наклон (Slope)	0.946	1.01
Пересечение (Intercept)	50.2	-0.2
Sy.x	107.3	28.3
Xmin	0	0
Xmax	4173	922
Корреляция (Correlation), r	0.997	0.996

Аналитическая чувствительность

Предел нулевой пробы [blank] (обычно составляющий аналитическую чувствительность) был оценен в 14 пг/мл по расчетам двукратной общей погрешности с использованием в качестве образца BNP-обедненной плазмы (содержание <5 пг/мл BNP) во время 20-дневного изучения погрешности с использованием трех различных партий картриджей BNP и 6 анализаторов i-STAT 1.

Аналитическая специфичность

BNP метод специфичен для В-типа натрийуретического пептида. Для следующих мышечных белков: ANP, CNP, и N-концевого пропептида-BNP в концентрациях 1000 пг/мл и 20000 пг/мл не было обнаружено перекрестного взаимодействия с данным тестом.

Компенсация [Recovery]

Линейность разведения теста i-STAT BNP была изучена с использованием цельной крови с добавлением ЭДТА и образцов плазмы полученных от различных доноров. Для каждого донора, были приготовлены оригинальный BNP отрицательный образец и образец обогащенный BNP. В результате были получены три BNP положительных образца цельной крови, которые в дальнейшем были проанализированы в повторных пробах тремя различными партиями картриджей i-STAT BNP. Эти образцы цельной крови затем разводились с использованием равных количеств исходной необогащенной цельной крови и проанализированы в повторных пробах. Из этих данных цельной крови рассчитывалась компенсация.

Образец цельной крови	Концентрация (пг/мл)	Разведенная концентрация (пг/мл)	% Компенсации
A	590	312	106%
B	2765	1429	103%
C	5123	2803	109%

Плазма, полученная от этих трех доноров, затем комбинировалась в равных количествах во всевозможных парных комбинациях. Эти комбинации проанализированы в повторных пробах каждая тремя различными партиями картриджей i-STAT. Компенсация BNP для каждой пары рассчитывалась с использованием средних значений по этим 6 результатам.

Плазма образца крови	Концентрация (пг/мл)	Разведенная концентрация (пг/мл)	% Компенсации
A	590	—	—
B	2764	—	—
C	5123	—	—
A+B	—	1570	94%

B+C	—	3992	101%
A+C	—	2734	96%

Образцы плазмы были обогащены BNP до значения примерно 5000 пг/мл, и концентрация была определена измерением повторных проб картриджами i-STAT BNP; результаты оказались в пределах 200 пг/мл от намеченного значения. Эти образцы стали объектом для серии разведений необогащенной плазмой для того, чтобы приготовить набор различных концентраций. Концентрация каждого разведенного образца рассчитывалась на базе начальной концентрации и выполненного разведения. Разведенные образцы были измерены картриджами i-STAT BNP (N = 6-10). Эта процедура была повторена с образцами цельной крови. Результаты этого эксперимента суммированы в следующей таблице.

Образец	Разведение	Расчетная [BNP] (пг/мл)	Измеренная [BNP] (пг/мл)	%Компенсации
Плазма	1	52	57	110%
Плазма	2	104	114	110%
Плазма	3	259	265	103%
Плазма	4	518	560	108%
Плазма	5	1036	1002	97%
Плазма	6	2072	2277	110%
Плазма	7	3107	3384	109%
Плазма	8	4143	4222	102%
Цельная кровь	1	44	41	93%
Цельная кровь	2	88	88	100%
Цельная кровь	3	269	287	107%
Цельная кровь	4	537	554	103%
Цельная кровь	5	725	720	99%
Цельная кровь	6	1450	1367	94%
Цельная кровь	7	3042	2826	93%
Цельная кровь	8	4056	3856	95%

Ограничения теста

Образцы пациентов, которые контактируют с животными или получают терапевтические или диагностические процедуры с применением иммуноглобулинов или реагенты созданные на основе иммуноглобулинов, могут содержать антитела, которые могут мешать течению иммунохимической реакции и привести в конечном итоге к ошибочным результатам.²⁸⁻³⁴ Сообщалось о возникновении потенциально влияющих антител в ответ на бактериальную инфекцию.²⁸ Хотя этот продукт содержит реагенты, которые минимизируют эффект этих влияний и алгоритмы Контроля Качества разработаны таким образом, чтобы выявить эти эффекты, возможность влияний приводящих к ошибочным результатам должна быть тщательно оценена в случаях несоответствия результата с клинической информацией.

Частичная коагуляция образца может привести к завышению результатов BNP выше референсного диапазона, а так же выдаче кодов ошибки контроля качества. Чтобы предотвратить развития такой ситуации, во время сбора образца цельной крови в пробирку с ЭДТА, образец следует осторожно переворачивать, по крайней мере, раз 10, чтобы обеспечить равномерное распределение антикоагулянта.

Сильно гемолизированные образцы могут вызвать снижение активности щелочной фосфатазы, приводя к занижению определения BNP, увеличению фоновых отсчетов теста и/или появлению ошибок контроля качества.

Гематокрит в диапазоне 0-60 %PCV как было показано, не влияет на результаты. Образцы с гематокритом выше указанного диапазона демонстрировали увеличение погрешностей теста и количества кодов контроля качества.

Анализатор во время выполнения теста должен находиться на ровной поверхности лицевой стороной вверх. Перемещение анализатора во время теста может увеличить частоту отсечения результатов и появления кодов контроля качества. Измерения BNP должно проводиться до начала лечения несеритидом [nesiritide] (Natrecor) рекомбинантом BNP, или 2 часа после лечения.³⁵

Инструкции по хранению

Смотрите разделы "Сохранность" и "Приготовление к использованию" на странице 1 раздела «Информация о Картриджах и тестах» Руководства по системе i-STAT 1.

Контроль Качества

Ежедневно, рабочие характеристики анализатора системы i-STAT на рабочем месте должны проверяться с использованием Электронного симулятора i-STAT.

При получении новых картриджей удостоверьтесь, что температура их транспортировки была удовлетворительной, с помощью 4 полосок индикаторов температуры, помещенных в коробку с картриджами. Для каждой поставки картриджей выполните измерение многоуровневого контроля i-STAT «i-STAT Cardiac Marker Controls» с использованием поверенного анализатора. Эти контроли следует также использовать для проверки рабочих характеристик картриджей, когда условия их хранения вызывают сомнение.

Дополнительную информацию по Контролю Качества Системы i-STAT, можно найти в разделах «Контроль качества» Руководства Системы i-STAT 1 System.

Сбор и подготовка образцов

Картриджи i-STAT BNP требуют использования цельной крови с ЭДТА в качестве антикоагулянта или образцов плазмы, собранных в пластиковые шприцы или вакуумированные пробирки, содержащие ЭДТА. Использование стеклянных емкостей не рекомендуется, так как было продемонстрировано, что молекулы BNP нестабильны в стеклянных пробирках.^{36,37}

Использование образцов цельной крови или плазмы содержащих другие антикоагулянты, такие как оксалаты или цитрат приводит к инактивации щелочной фосфатазы и как следствие, занижению результатов измерения BNP.

Рабочие характеристики не подтверждены для образцов из капиллярных трубок и прямого прокола кожи (например, из пальца), поэтому эти виды образцов не следует использовать с картриджами BNP.

Картриджи i-STAT BNP требуют для полного заполнения 17 мкл образца. Избыток образца выше указанного объема не влияет на выдаваемые результаты. Однако, избыток крови или плазмы будет вытекать на входном отверстии картриджа учитывайте потенциальную биологической опасности при работе с такими картриджами.

При работе с вакуумированными пробирками, содержащими ЭДТА, не следует использовать образцы, если пробирка не заполнена кровью, по крайней, мере до половины.

Для получения достоверных результатов, образцы должны быть тщательно перемешаны перед переносом их в картридж. Сразу же после заполнения картриджа, порт образца должен быть закрыт, а картридж, вставлен в анализатор.

Исследование перекрестных влияний

Показано, что нижеследующие вещества не оказывают значимого влияния (менее 10%) на метод BNP. Изучение этого влияния выполнялось на образцах плазмы, содержащих, примерно 1000 пг/мл натрийуретического пептида В-типа. Концентрации исследуемых веществ указаны в таблице.

Вещество	Изученный уровень (мкмоль/Л, если не указано иное)
Acetaminophen	1660
Allopurinol	294
Ampicillin	152
Ascorbic Acid	227
Acetyl Salicylic Acid	3333
Atenolol	37.6
Caffeine	308
Кардоприл	23
Chloramphenicol	155
Diclofenac	169
Digoxin	6.15
Dopamine	5.87
Enalaprilat	0.86
Erythromycin	81.6
Furosemide	181
Sodium Heparin	90 ЕД/мл
Ibuprofen	2425
Isosorbide dinitrate	636
Methyldopa	71
Nicotine	6.2
Nifedipine	1.156
Фенюдоин	198
Propanolol	7.71
Salicylic Acid	4.34
Theophylline	222
Verapamil	4.4
Warfarin	64.9

Изучение перекрестных влияний основывалось на руководстве CLSI EP7-A.³⁸

Rev. Date:17-Sep-09 Art: 716969-01C

BNP - 15

Список цитируемой литературы

1. Maisel A, Mehra MR. Understanding B-Type Natriuretic Peptide and Its Role in Diagnosing and Monitoring Congestive Heart Failure, Clin Cornerstone 2005, 7 Suppl 1: S7-17.
2. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive Heart Failure in the Community. A Study of All Incident Cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. Circulation 1998; 98: 2282-2289.

3. Wu AH. B-Type Natriuretic Peptide and Its Clinical Utility in Patients with Heart Failure, *MLO Med Lab Obs.* 2001 Oct; 33(10): 10-4.
4. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clordon P, Maisel A. Utility of a Rapid B-natriuretic Peptide Assay in Differentiating Congestive Heart Failure From Lung Disease in Patients Presenting With Dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-209.
5. Cabanes L, Richaoud-Thiriez B, Fulla Y, Heloïre F, Vuilleumard C, Weber S, et al. Brain Natriuretic Peptide Blood Levels in the Differential Diagnosis of Dyspnea. *Chest* 2001; 120: 2047-2050.
6. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clordon P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recording. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
7. Murdoch DR, Byrne J, Morgon JJ, McDonagh TA, Robb SD, Clements S, et al. Brain Natriuretic Peptide is Stable in Whole Blood and Can Be Measured Using a Simple Rapid Assay: Implications for Clinical Practice. *Heart* 1997; 78: 594-597.
8. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2001 Oct 4; 345(14): 1014-21.
9. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W. Role of Brain Natriuretic Peptide in Risk Stratification of Patients with Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Dec; 38(7): 1934-41.
10. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Troughdon RW, Yandle TG. BNP in hormone-guided treatment of heart failure. *Trends Endocrinol Metab.* 2002 May-Jun; 13(4):151-5.
11. Troughdon RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of Heart Failure Guided by Plasma Aminoterminal Brain Natriuretic Peptide (N-BNP) Concentrations. *Lancet.* 2000 Apr 1; 355(9210): 1126-30.
12. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr, Francis GS, Mehra MR, Peacock WF 4th, Fonarow G, Gibler WB, Morrow DA, Hollander J; BNP Consensus Panel. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail.* 2004 Sep-Oct;10 (5 Suppl 3): 1-30.
13. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Down I, Drennan NA, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide in Assessment of Acute Dyspnea. *Lancet* 1994; 343: 440-444.
14. Remme WJ, Swedberg K, Task Force Report. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560.
15. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med.* 2002 Jul 18; 347(3): 161-7.
16. Steg PG, Joubin L, McCord J, Abraham WT, Hollander JE, Omland T, et al. B-Type Natriuretic Peptide and Echocardiographic Determination of Ejection Fraction in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Patients with Acute Dyspnea. *Chest.* 2005 Jul; 128(1): 21-9.
17. Rodeheffer RJ. Measuring Plasma B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure: Good to Go in 2004? *J Am Coll Cardiol.* 2004 Aug 18; 44(4): 740-9.
18. Doust JA, Petrzak E, Dobson A, Glasziou P. How Well Does B-Type Natriuretic Peptide Predict Death and Cardiac Events in Patients With Heart Failure: Systematic Review. *BMJ.* 2005 Mar 19; 330(7492): 625.
19. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2003 Mar 11; 107(9): 1278-83.
20. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, et al. Neuroendocrine Prediction of Left Ventricular Function and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *Heart.* 1999 Feb; 81(2): 114-20.
21. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-Type Natriuretic Peptides and Ejection Fraction For Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation.* 2003 Jun 10; 107(22): 2786-92.
22. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels.* 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994: 253-6.
23. Wieczorek SJ, Wu AHB, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002; 144(5): 834-9.
24. American Heart Association. *2000 Heart and Stroke Statistical Update.* Dallas, TX: American Heart Association; 1999: 18-19.
25. MacKay AP, Fingerhut LA, Duran CR. *Adolescent Health Chartbook.* Health, United States, 2000. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2000: 123.

26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline - Second Edition*. CLSI document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
27. P.J. Comblet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method-Comparison Analysis," *Clinical Chemistry* 25:3, 432 (1979).
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Immunoassay Interference by Endogenous Antibodies; Proposed Guidelines*. CLSI document I/LA30-P (ISBN 1-56238-633-6) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2007.
29. Bjerner et al. Immunometric Assay Interference: Incidence and Prevention. *Clin. Chem.* 2002; 48:613.
30. Kricka, Interferences in Immunoassays - Still a Threat. *Clin. Chem.* 2000; 46:1037.
31. Schroff et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res.* 1985; 45:879.
32. Primus et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin. Chem.* 1988; 34:261.
33. Nahm et al. Heteroantibody: phantom of the immunoassay. *Clin. Chem.* 1990; 36:829.
34. Boscardi et al. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem.* 1988; 34:27.
35. Maisel AS, Cremo R, Gardetto N, et al. [The effects of nesiritide on serum levels of B-type natriuretic peptide (BNP) in patients admitted for decompensated congestive heart failure [Abstr.].] *Circulation (suppl II)*, 106:19, 565 (2002).
36. Shimizu H, Aono K, Masuta K, et al. Stability of brain natriuretic peptide (BNP) in human blood samples. *Clin Chim Acta* 1999;34:261-4.
37. Shimizu H, Aono K, Masuta K, et al. Degradation of human brain natriuretic peptide (BNP) by contact activation of blood coagulation system. *Clin Chim Acta* 2001;305:181-6.
38. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline*. CLSI document EP7-A [ISBN 1-56238-480-5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.

Всего прошнуровано и скреплено печатью

17 (семнадцать) листов

Генеральный директор _____

Гуськов В.М.

