

«СОГЛАСОВАНО»

Генеральный директор
ООО «Орто-Клиникал Диагностика»

В.К. Сергеев

«30» января 2021 г.

М.П.



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор направления
"Клинические исследования"
ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО»

Я.Э. Новикова

«30» января 2021 г.

М.П.



ИНСТРУКЦИЯ

по применению медицинского изделия

«Набор контролей VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Controls) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS в составе», производства Ortho-Clinical Diagnostics (Орто-Клиникал Диагностика), United Kingdom
№ ИНОКИ 592/2020

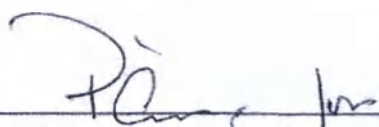
КОПИЯ

I, PHILLIP JONES, of Windsor House, Victoria Street, Windsor,
Berkshire, England, Notary Public duly admitted and sworn,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

That I have no reason to doubt the authenticity of the document
hereunto annexed namely Approved, dated 26th November 2020 and
signed on behalf of Ortho-Clinical Diagnostics, by Jason Sheehy, Senior
RA Associate.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and
affixed my Seal of Office, in the Town of Windsor aforesaid, this day
Monday, 30th November 2020.


PHILLIP JONES
Notary Public

+44 (0) 1753 851 591

My Commission expires on death

Regulated by the Faculty Office of the Archbishop of Canterbury

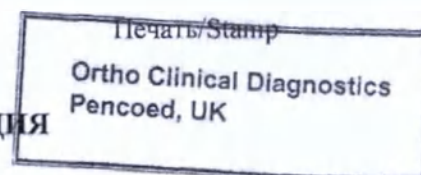
«УТВЕРЖДЕНО»/ «APPROVED»

Орто-Клиникал Диагностика
Фелиндр Медоуз, Пенкоед, Бридженд, CF35 5PZ
Великобритания
(Ortho-Clinical Diagnostics,
Felindre Meadows, Pencoeed, Bridgend, CF35 5PZ,
United Kingdom)

Дата/Date: 26 Nov 2020

J. Snel ФИО/Name
(подпись/signature)

Senior RA Associate
Должность/Position



ЭКСПЛУАТАЦИОННАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ
на медицинские изделия:

Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете (VITROS NT-proBNP II Reagent Pack) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS.

Набор калибраторов VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при иммунодиагностическом определении N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции в составе

Набор контролей VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Controls) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS в составе

Производитель:

Орто-Клиникал Диагностика, Фелиндр Медоуз, Пенкоед, Бридженд, CF35 5PZ, Великобритания
(Ortho-Clinical Diagnostics, Felindre Meadows, Pencoeed, Bridgend, CF35 5PZ, United Kingdom)

I. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1. Наименование медицинского изделия:

Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете (VITROS NT-proBNP II Reagent Pack) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS.

Набор калибраторов VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при иммунодиагностическом определении N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции в составе

1. Калибратор 1 - 1 флакон, 2,0 мл
2. Калибратор 2 - 1 флакон, 2,0 мл
3. Калибратор 3 - 1 флакон, 2,0 мл
4. Калибровочная карта - 1 шт.
5. Протокол карта - 1 шт.
6. Этикетки со штрих-кодом калибраторов - по 8 шт на каждый уровень калибратора

Набор контролей VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Controls) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS в составе

1. Контроль 1 - 1 флакон, 3,0 мл
2. Контроль 2 - 1 флакон, 3,0 мл
3. Контроль 3 - 1 флакон, 3,0 мл

Короткие названия, которые будут использоваться далее по тексту:

Название	Короткое название
Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете (VITROS NT-proBNP II Reagent Pack) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS	Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете (VITROS NT-proBNP II Reagent Pack)
Набор калибраторов VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при иммунодиагностическом определении N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции в составе	Набор калибраторов VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Calibrators)
Набор контролей VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Controls) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS в составе	Набор контролей VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Controls)

Инструкции (Instruction for Use)

- инструкции на

Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете (VITROS NT-proBNP II Reagent Pack) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS.

Набор калибраторов VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при иммунодиагностическом определении N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции в составе

Набор контролей VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Controls) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS в составе

Название теста	VITROS NT-proBNP II
----------------	---------------------

Аббревиатура производителя для данного теста: NBNP2

2. Название и адрес производителя

Орто-Клиникал Диагностикс, Фелиндр Медоуз, Пенкюд, Бридженд, CF35 5PZ, Великобритания
(Ortho-Clinical Diagnostics, Felindre Meadows, Pencoed, Bridgend, CF35 5PZ, United Kingdom)

II. Инструкции

См. Приложение

Инструкции (Instruction for Use)

- инструкции на

Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете (VITROS NT-proBNP II Reagent Pack) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS.

Набор калибраторов VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при иммунодиагностическом определении N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции в составе

Набор контролей VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Controls) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS в составе

ИНСТРУКЦИЯ

NBNP2

VITROS Иммунодиагностические продукты
Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете
(VITROS NT-proBNP II Reagent Pack)

REF 684 4452

VITROS Иммунодиагностические продукты
Набор калибраторов VITROS NT-proBNP II
(VITROS NT-proBNP II Calibrators)

REF 684 4453

Назначение и состав изделия

Только для диагностики *in vitro*.

VITROS Иммунодиагностические продукты Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете (VITROS NT-proBNP II Reagent Pack) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS.

Для количественного определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке и плазме человека (EDTA или гепарин) на анализаторах серии VITROS (VITROS ECI/ECIQ, VITROS 3600, VITROS 5600, VITROS XT 7600) для диагностики сердечной недостаточности и для стратификации риска острого коронарного синдрома и сердечной недостаточности.

Тест также показан в качестве вспомогательного средства при оценке повышенного риска сердечно-сосудистых нарушений и смертности у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца. Тест также можно использовать для оценки тяжести сердечной недостаточности у пациентов с диагнозом сердечной недостаточности.

VITROS Иммунодиагностические продукты Набор калибраторов VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при иммунодиагностическом определении N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции в составе

1. Калибратор 1 - 1 флакон, 2,0 мл
2. Калибратор 2 - 1 флакон, 2,0 мл
3. Калибратор 3 - 1 флакон, 2,0 мл
4. Калибровочная карта - 1 шт.
5. Протокол карта - 1 шт.
6. Этикетки со штрих-кодом калибраторов - по 8 шт на каждый уровень калибратора

Для калибровки анализаторов серии VITROS (VITROS ECI/ECIQ, VITROS 3600, VITROS 5600, VITROS XT7600) при количественном определении N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке и плазме человека (с EDTA или гепарином).

Обзор и описание теста

Биохимические характеристики N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида.

N-концевые фрагменты мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и натрийуретические пептиды (NP) B-типа (BNP) являются частью сердечно-сосудистой эндокринной системы. Оба высвобождаются в течение нескольких минут после синтеза, в эквивалентных количествах, после стресса в стенке левого желудочка (ЛЖ).^{1,2} Индукция гена *bnp* ведет к продуцированию прогормона proBNP₁₋₁₀₀, который расщепляется протеазами на биологически активный пептид, состоящий из 32 аминокислот, (BNP) и биологически инертный пептид, состоящий из 76-аминокислот (NT-proBNP). Все три пептида (proBNP, BNP и NT-proBNP) циркулируют в организме человека.^{2,3} BNP вызывает натрийурез, диурез и вазодилатацию путем активации рецепторов клеточной поверхности белка, расположенных в почках, кровеносных сосудах и сердце. Кроме того, BNP противодействует активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и уменьшает сердечно-сосудистый фиброз. В целом, эти эффекты проявляются совместно, чтобы компенсировать и минимизировать последствия сердечной недостаточности (CH).^{4,5} BNP и NT-proBNP выводятся пассивно многими органами и в равной степени с помощью фильтрации почками.^{1,5,6} Кроме того, BNP активно выводится из циркулирующей крови посредством связывания с рецептором и ферментативного расщепления (например, непуризином).^{5,7} Учитывая различия в механизмах клиренса, BNP имеет значительно более короткий период полувыведения (~ 20 минут), чем NT-proBNP (60–120 минут).⁸ У здоровых взрослых людей концентрации BNP и NT-proBNP в циркулирующей крови низкие, а у женщин, как правило, концентрации NP несколько выше, чем у мужчин. В случаях острой декомпенсации CH (ОДЧ) концентрации NP обычно значительно увеличиваются, а различия, связанные с полом, становятся менее важными.

² У пациентов с хронической и симптоматической CH уровни BNP и NT-proBNP изменяются сходным образом в зависимости от возраста, фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ) и диаметра ЛЖ.⁹

Клинические состояния, не связанные с сердечной недостаточностью, которые могут влиять на уровни NP. Хотя напряжение стенки при дисфункции ЛЖ является основным фактором, вызывающим высвобождение натрийуретических пептидов, повышение уровней BNP или NT-proBNP могут вызывать некоторые другие состояния, такие как нарушения функции клапанов, аритмии, заболевания перикарда, острый коронарный синдром, болезнь сердечной мышцы, эмболия легочной артерии, легочная гипертензия, сепсис, инсульт, кардиотоксические препараты и нарушение функции почек. К состояниям, связанным со снижением NP, относятся ожирение, острый

отек легких, тампонада сердца и констриктивный перикардит. Следовательно, уровни NT-proBNP (и BNP) следует интерпретировать в клиническом контексте.²

Терминология и определение сердечной недостаточности.

СН — это клинический синдром, характеризующийся типичными симптомами (например, одышка, отек лодыжек и усталость), которые могут сопровождаться другими признаками (например, повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких и периферические отеки). Она вызвана структурными и/или функциональными нарушениями со стороны сердца, приводящими к снижению сердечного выброса и/или повышенному внутрисердечному давлению в покое или при напряжении.

В зависимости от течения и симптомов различают острую ("de novo"), острую декомпенсированную (когда усугубляется хроническая стабильная СН) или хроническую стабильную СН.¹⁰ До того как клинические симптомы станут очевидными, у пациентов могут наблюдаться бессимптомные структурные или функциональные нарушения со стороны сердца (систолическая или диастолическая дисфункция ЛЖ), связанные с повышенным риском возникновения симптоматической СН и смертности.^{10–12, 13} Распространенность бессимптомной дисфункции ЛЖ колеблется в пределах от 6 % до 21 % и увеличивается с возрастом.^{13–16}

Функциональная способность сердца оценивается по фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ); СН охватывает пациентов со сходными клиническими признаками и симптомами и широким диапазоном показателей ФВЛЖ: ≥ 50 % [СН с сохраненной ФВ (СНсФВ)], 40 %–49 % [СН с умеренно сниженной ФВ (СНусФВ)] и < 40 % [СН со сниженной ФВ (СНнФВ)].¹⁰

Тяжесть сердечной недостаточности.

Дополнительная информация, касающаяся наличия и тяжести сердечной недостаточности, предоставляется в зависимости от стадии СН (A–D) согласно классификации ACCF/AHA, которая характеризует структурные изменения, и согласно более субъективной, но широко используемой функциональной классификации NYHA (I–IV), которая фокусируется на тяжести симптомов.^{14, 17} Продемонстрировано, что повышение уровней NT-proBNP коррелирует с увеличением тяжести СН.^{18, 19}

Анализ на NT-proBNP для содействия в диагностике.

Клиническая ценность анализа на NT-proBNP для содействия в диагностике или исключении СН в неотложных или других ситуациях была установлена в многочисленных исследованиях и привела к рекомендациям по использованию его в клинической практике.^{10, 14, 20} Исследование N-концевого фрагмента Pro-BNP при одышке в отделении неотложной помощи (N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department, PRIDE) продемонстрировало, что повышенный уровень NT-proBNP в значительной степени предсказывал диагноз СН и имел преимущество перед клинической оценкой в случае использования этого анализа в сочетании с клинической оценкой для выявления или исключения СН.¹⁹ Исследования ICON (International Collaborative on NT-proBNP, международное сотрудничество по NT-proBNP) и ICON-RELOADED дополнительно улучшили диагностическую точность за счет проверки предельных уровней NT-proBNP при стратификации по возрасту, и был сделан вывод, что в неотложных ситуациях пороговое значение < 300 пг/мл с высокой отрицательной прогностической значимостью (ОПЗ) исключает СН.^{18, 21} В ситуациях, которые не относятся к неотложным, определение NT-proBNP может быть полезным для установления, являются ли новые симптомы следствием сердечной недостаточности, и при оценке необходимости дальнейшего кардиологического обследования у пациентов с повышенными уровнями этого показателя.^{22–26} Было установлено, что пороговое значение NT-proBNP 125 пг/мл имеет высокую чувствительность и ОПЗ.^{23, 24, 25} Таким образом, согласно рекомендациям, указанным в руководстве, после клинической оценки можно использовать определение концентраций NT-proBNP в качестве первоначального диагностического анализа у пациентов с риском возникновения СН или с подозрением на СН, а также для постановки диагноза и лечения пациентов.^{10, 20} Пациенты с уровнями NT-proBNP ниже указанного порогового значения (300 пг/мл в неотложных ситуациях и 125 пг/мл в других ситуациях) вряд ли имеют СН.¹⁰

Анализ на NT-proBNP для стратификации риска.

Продемонстрировано, что повышенные уровни NT-proBNP, когда это не связано с сердечной недостаточностью, отражают функциональный статус сердечно-сосудистой системы и представляют собой бесценный инструмент для стратификации риска.²⁰ Прогностическая информация, получаемая на основании определения натрийуретического пептида при остром коронарном синдроме (ОКС), объясняется связью между степенью повреждения миокарда, последующей желудочковой дисфункцией и повышенными концентрациями этих пептидов в кровотоке. Ишемия миокарда также может вызывать увеличение образования сердечных натрийуретических пептидов из-за нарушения расслабления желудочков, что может стать стимулом для синтеза и высвобождения NT-proBNP.²⁷ Многочисленные исследования продемонстрировали, что NT-proBNP имеет кумулятивную прогностическую ценность для стандартных подходов оценки риска, независимо от изменчивости пороговых уровней NT-proBNP, моделей прогнозирования риска и продолжительности последующего наблюдения.^{20, 28–30} Пациенты с ОКС и уровнями NT-proBNP выше определенных пороговых значений (то есть, 500 пг/мл²⁶ или выше) имеют более высокую частоту случаев смерти и/или сердечно-сосудистых явлений.^{28–30} В исследовании GUSTO IV повышение уровня NT-proBNP у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST было сильным предиктором долгосрочной смертности, как самостоятельно, так и при использовании его в сочетании с другими биомаркерами (клиренс креатинина, сердечный тропонин): 1-годовая смертность увеличилась с 0,4 % у пациентов с уровнями NT-proBNP

≤ 98 нг/л до 27,1 %, когда уровни превышали 4634 нг/л.³⁵

Опубликованные исследования и текущие рекомендации показывают, что определение NT-proBNP также полезно для прогнозирования прогноза у пациентов с СН.^{19, 20, 37-42} Медиана уровня NT-proBNP 2994 пг/мл была предиктором смерти и суммарного балла смертности или повторных госпитализаций в связи с ухудшением СН.³⁷ В исследовании ICON пороговое значение NT-proBNP > 5180 пг/мл у пациентов с острой СН предсказало 76-дневную смертность с отношением шансов (ОШ) 5,2 (95 % ДИ = 2,2-8,1).¹⁹ Продemonстрировано, что NT-proBNP является значимым маркером 30-дневной смертности у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью. По сравнению с единичными показателями исходного уровня, серийные измерения уровней NT-proBNP в плазме в течение 12 часов после госпитализации могут использоваться для повышения прогностической ценности NT-proBNP для раннего выявления пациентов с высоким риском смерти.³⁸

У пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) продемонстрировано, что NT-proBNP является сильным и независимым прогностическим маркером, связанным с частотой возникновения сердечно-сосудистых явлений и смерти.⁴³⁻⁵³ В то время как распределение значений концентрации отличалось в зависимости от исследования, исходные значения NT-proBNP^{43-51, 53} или изменения уровней NT-proBNP в течение 5 лет⁵² были значительно выше у пациентов с сердечно-сосудистыми явлениями и/или смертью по сравнению с пациентами без таких явлений.

Принципы метода

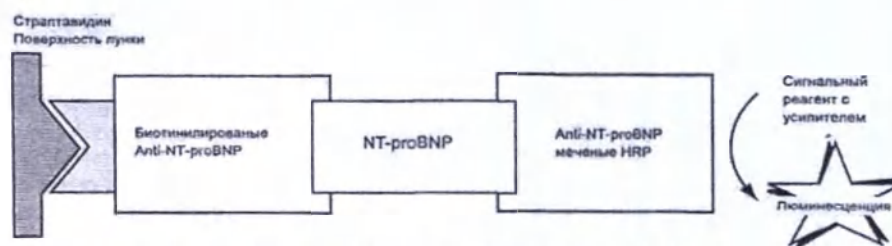
В тесте VITROS NT-proBNP II используется одноэтапная методика количественного иммунологического анализа с образованием мостика. Лунку извлекают из упаковки, и образец, полученный у пациента, помещают в лунку, покрытую антителами. Затем реагент для анализа NT-proBNP II и реагент NT-proBNP II HRP вносят в лунку с образцом, полученным у пациента. NT-proBNP, присутствующий в образце, связывается с конъюгатом антител, меченых пероксидазой хрена, который захватывается биотинилированным антителом к NT-proBNP, связанным с микролунами, покрытыми стрептавидином. Лунка инкубируется в течение 8 минут, после чего несвязанные вещества удаляются с помощью промывки.

Количество конъюгата, меченного пероксидазой хрена, измеряется с помощью люминесцентной реакции. В лунку добавляется содержащий реагент люминогенный субстрат (производное люминола и перхлорная соль) и средство для переноса электронов. Пероксидаза хрена в связанном конъюгате катализирует окисление производного люминола, продуцируя свет. Средство для переноса электронов (замещенный ацетанилид) повышает уровень выработанного света и продлевает его излучение. Световые сигналы считываются системой. Количество пероксидазы хрена в связанном конъюгате прямо пропорционально концентрации присутствующего NT-proBNP.

Тип теста	Система*	Время инкубации	Время до выдачи первого результата	Температура теста	Объем образца для реакции
Количественный иммуноанализ	ECi/ECiQ, 3600, 5600/XT 7600	8 минут	15 минут	37 °C	40 мкл

* Продукция и системы могут быть недоступны в некоторых странах.

Схема реакции



Предупреждения и меры предосторожности

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ Потенциально инфицированный материал

Проявляйте осторожность, работая с материалами человеческого происхождения. Все образцы следует рассматривать, как потенциально инфицированные. Ни один метод тестирования не дает полной гарантии отсутствия вируса гепатита В, вируса гепатита С (ВГС), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ 1 и 2) или других возбудителей инфекций. Обращение, использование, хранение и утилизация твердых и жидких отходов от образцов и компонентов теста должны проводиться в соответствии с процедурами, определенными национальными руководствами и нормами в отношении техники безопасности при работе с биологически опасными материалами (например, документ CLSI M29).⁵⁴

≤ 98 нг/л до 27,1 %, когда уровни превышали 4634 нг/л.³⁵

Опубликованные исследования и текущие рекомендации показывают, что определение NT-proBNP также полезно для прогнозирования прогноза у пациентов с СН.^{19, 20, 37-42} Медиана уровня NT-proBNP 2994 пг/мл была предиктором смерти и суммарного балла смертности или повторных госпитализаций в связи с ухудшением СН.³⁷ В исследовании ICON пороговое значение NT-proBNP > 5180 пг/мл у пациентов с острой СН предсказало 76-дневную смертность с отношением шансов (ОШ) 5,2 (95 % ДИ = 2,2-8,1).¹⁹ Продemonстрировано, что NT-proBNP является значимым маркером 30-дневной смертности у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью. По сравнению с единичными показателями исходного уровня, серийные измерения уровней NT-proBNP в плазме в течение 12 часов после госпитализации могут использоваться для повышения прогностической ценности NT-proBNP для раннего выявления пациентов с высоким риском смерти.³⁸

У пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) продемонстрировано, что NT-proBNP является сильным и независимым прогностическим маркером, связанным с частотой возникновения сердечно-сосудистых явлений и смерти.⁴³⁻⁵³ В то время как распределение значений концентрации отличалось в зависимости от исследования, исходные значения NT-proBNP^{43-51, 53} или изменения уровней NT-proBNP в течение 5 лет⁵² были значительно выше у пациентов с сердечно-сосудистыми явлениями и/или смертью по сравнению с пациентами без таких явлений.

Принципы метода

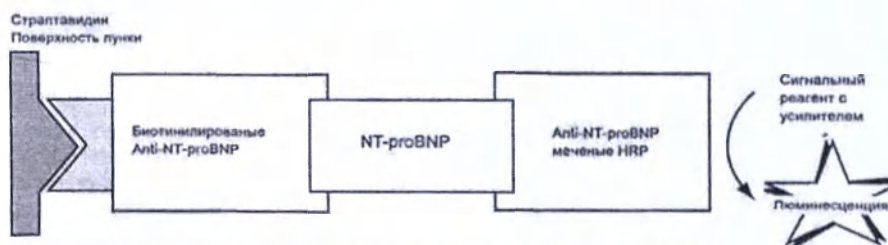
В тесте VITROS NT-proBNP II используется одноэтапная методика количественного иммунологического анализа с образованием мостика. Лунку извлекают из упаковки, и образец, полученный у пациента, помещают в лунку, покрытую антителами. Затем реагент для анализа NT-proBNP II и реагент NT-proBNP II HRP вносят в лунку с образцом, полученным у пациента. NT-proBNP, присутствующий в образце, связывается с конъюгатом антител, меченых пероксидазой хрена, который захватывается биотинилированным антителом к NT-proBNP, связанным с микролунками, покрытыми стрептавидином. Лунка инкубируется в течение 8 минут, после чего несвязанные вещества удаляются с помощью промывки.

Количество конъюгата, меченного пероксидазой хрена, измеряется с помощью люминесцентной реакции. В лунку добавляется содержащий реагент люминогенный субстрат (производное люминола и перхлорная соль) и средство для переноса электронов. Пероксидаза хрена в связанном конъюгате катализирует окисление производного люминола, продуцируя свет. Средство для переноса электронов (замещенный ацетанилид) повышает уровень выработанного света и продлевает его излучение. Световые сигналы считываются системой. Количество пероксидазы хрена в связанном конъюгате прямо пропорционально концентрации присутствующего NT-proBNP.

Тип теста	Система*	Время инкубации	Время до выдачи первого результата	Температура теста	Объем образца для реакции
Количественный иммуноанализ	ECi/ECiQ, 3600, 5600/XT 7600	8 минут	15 минут	37 °C	40 мкл

* Продукция и системы могут быть недоступны в некоторых странах.

Схема реакции



Предупреждения и меры предосторожности

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ Потенциально инфицированный материал

Проявляйте осторожность, работая с материалами человеческого происхождения. Все образцы следует рассматривать, как потенциально инфицированные. Ни один метод тестирования не дает полной гарантии отсутствия вируса гепатита В, вируса гепатита С (ВГС), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ 1 и 2) или других возбудителей инфекций. Обращение, использование, хранение и утилизация твердых и жидких отходов от образцов и компонентов теста должны проводиться в соответствии с процедурами, определенными национальными руководствами и нормами в отношении техники безопасности при работе с биологически опасными материалами (например, документ CLSI M29).⁵⁴

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Содержит ProClin 300 (CAS 55965-84-9) ⁵⁵ и ProClin 950 (CAS 2682-20-4)

Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете содержат 0,5 % ProClin 950, а Набор калибраторов VITROS NT-proBNP II содержат 1 % ProClin 300. H317: может вызывать аллергическую кожную реакцию. P280: пользоваться защитными перчатками. P302 + P352: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ промыть большим количеством воды с мылом. P333 + P313: в случае появления раздражения кожи или сыпи обратиться к врачу. P363: постирать загрязненную одежду перед последующим использованием. Паспорта безопасности и контактные данные компании Ortho см. на веб-сайте www.Orthoclinicaldiagnostics.com.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ



Реагенты

Содержимое упаковки реагентов

1 упаковка реагентов содержит:

- 100 покрытых лунок (мышинные моноклональные антитела к NT-proBNP, 1 мкг/мл);
- 8,7 мл реагента для анализа (буфер с овечьей сывороткой бычьим гамма-глобулином, альбумином бычьей сыворотки и противомикробным средством*);
- 8,7 мл конъюгированного реагента (моноклональное овечье антитело к NT-proBNP, меченное пероксидазой хрена, 1 мкг/мл в буфере с альбумином бычьей сыворотки и противомикробным средством*), *0,5% Проклин 950 (ProClin 950)

Правила обращения с упаковкой Реагентов

- Упаковка реагентов поставляется в готовом для использования виде.
- Упаковка реагентов содержит гомогенные жидкие реагенты, которые не требуют встряхивания или перемешивания перед загрузкой в систему.
- Обращайтесь с упаковками реагентов с осторожностью. Избегайте следующего:
 - образования конденсата на упаковке;
 - вспенивания реагентов;
 - встряхивания упаковки.

Хранение и подготовка упаковки реагентов

Реагент	Условия хранения		Стабильность
Не открытый	В охлажденном виде	2-8 °C	До истечения срока годности
Открытый	В системе	Система включена	≤8 недель
Открытый	В охлажденном виде	2-8 °C	≤8 недель

- Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете предназначены для использования до истечения срока годности, указанного на коробке, при хранении и обращении в соответствии с указаниями. Не использовать после истечения срока годности.
- Не замораживать не вскрытые упаковки реагентов.
- Загружайте упаковки реагентов непосредственно из холодильника, чтобы свести к минимуму образование конденсата.
- Вскрытые упаковки реагентов чувствительны к воздействию влаги и влажности. Храните вскрытые охлажденные упаковки реагентов в запечатанном контейнере для хранения упаковок реагентов для иммунодиагностических продуктов VITROS с сухим влагопоглотителем.

Содержимое калибратора

- 1 набор калибраторов VITROS NT-proBNP II 1, 2 и 3 (рекомбинантный NT-proBNP в буфере с альбумином бычьей сыворотки и противомикробным средством*, 2,0 мл; номинальные значения: 0; 450; 20 000 пг/мл.)
- Калибровочная карта - 1 шт.
- Протокол карта - 1 шт.
- Этикетки со штрих-кодом калибраторов - по 8 шт на каждый уровень калибратора

*1 % Проклин 300 (ProClin 300).

Правила обращения с Калибратором

- Используйте только с упаковками реагентов с тем же номером серии. Тщательно перемешайте, переворачивая, и нагрейте до 15–30 °C перед использованием. Каждый набор содержит достаточное количество реагента для проведения по меньшей мере 8 калибровок.
- Храните калибраторы в контейнерах с пробками, чтобы избежать загрязнения и испарения. Во избежание испарения ограничивайте время нахождения калибраторов в системе. См. инструкцию по эксплуатации системы. После использования как можно быстрее верните калибраторы к температуре 2–8 °C или загрузите объем, достаточный только для однократного определения.

Хранение и подготовка калибратора

Калибратор	Условия хранения	Стабильность
Не открытый	В охлажденном виде 2–8 °C	До истечения срока годности
Открытый	В охлажденном виде 2–8 °C	≤13 недель

- Калибраторы VITROS NT-proBNP II поставляются в готовом виде.
- Калибраторы VITROS NT-proBNP II предназначены для использования до истечения срока годности, указанного на коробке, при хранении и обращении в соответствии с указаниями. Не использовать после истечения срока годности.
- Тест VITROS NT-proBNP II использует 40 мкл калибратора для каждого определения. Калибраторы VITROS NT-proBNP II могут использоваться непосредственно в иммунодиагностических и интегрированных системах VITROS. В качестве альтернативы внесите аликвоту каждого калибратора в контейнер для образца (принимая во внимание минимальный объем заполнения контейнера), на который можно приклеить предоставленную этикетку со штрих-кодом. Подробную информацию о минимальном объеме заполнения чашек или контейнеров для образцов см. в инструкции по эксплуатации системы.

Транспортировка

Реагенты и калибраторы: Холодильник 2–8 °C при относительной влажности от 20 до 80%.

Сбор, подготовка и хранение образцов

Подготовка пациента

Особая подготовка пациента не требуется.

Рекомендуемые образцы

- Сыворотка
- Плазма (K₂ ЭДТА и литиевый гепарин)

Нерекомендуемые образцы

Никаких ограничений, связанных с образцом, не выявлено. См. раздел «Ограничения процедуры».

Особые меры предосторожности

ВАЖНО!

Сообщалось, что некоторые устройства для сбора образцов влияют на другие анализируемые вещества и тесты.⁵⁶ Из-за многообразия доступных устройств для сбора образцов компания Ortho Clinical Diagnostics не может дать окончательное определение производительности своих продуктов с этими устройствами. Убедитесь, что используемые устройства для сбора совместимы с данным тестом.

Сбор и подготовка образцов

- Проведите сбор образцов с использованием стандартных процедур.^{57,58}
- Образцы следует тщательно отделить от любого клеточного материала. Несоблюдение этого требования может привести к ошибочному результату.
- Тщательно перемешайте образцы, переворачивая, и нагрейте до 15–30 °C перед использованием.
- Тест VITROS NT-proBNP II использует 40 мкл образцов для каждого определения. Сюда не учтен минимальный объем заполнения выбранного контейнера для образцов. Подробную информацию о минимальном объеме заполнения чашек или контейнеров для образцов см. в инструкции по эксплуатации системы.

Правила обращения и условия хранения

- Храните образцы в контейнерах с пробками, чтобы избежать загрязнения и испарения.
- Чтобы избежать перекрестного загрязнения образцов пациентов, следуйте процедурам, утвержденным в вашей лаборатории.

- Необходимо ограничить время пребывания образцов в системе перед проведением анализа, чтобы избежать испарения. См. инструкцию по эксплуатации системы.
- После использования как можно быстрее вернитесь к температуре 2–8 °C или загрузите достаточный объем для однократного определения.
- Образцы сыворотки и плазмы можно хранить до 4 дней при температуре 20–25 °C, до 4 дней при температуре 2–8 °C или 12 месяцев при температуре ≤ -20 °C^{59, 60}.
- Избегайте повторного замораживания/оттаивания.

Процедура тестирования

Материалы в комплекте поставки

- VITROS Иммунодиагностические продукты Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете
- VITROS Иммунодиагностические продукты Набор Калибраторов VITROS NT-proBNP II

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- VITROS Иммунодиагностические продукты Упаковка с сигнальным реактивом
- VITROS Иммунодиагностические продукты Универсальный промывающий реактив
- VITROS Иммунодиагностические продукты Разбавитель В пробы высокой концентрации
- Материалы для контроля качества.
- VITROS Иммунодиагностические продукты, Бокс для хранения реагентов с влагопоглотителем (дополнительно)

Инструкции по эксплуатации

Регулярно осуществляйте переучет с целью контроля реагентов и обеспечения достаточного количества сигнального реагента VITROS, универсального промывающего реагента VITROS и серий откалиброванных реагентов для запланированных работ. При проведении панелей тестов на одном образце убедитесь, что объема образца достаточно для запрошенных тестов.

Подробную информацию см. в инструкции по эксплуатации системы.

Примечание.

Не используйте продукт с видимыми повреждениями.

Разбавление образцов

Образцы сыворотки или плазмы (с ЭДТА или гепарином) с концентрацией выше диапазона измерения перед тестом могут автоматически разводиться в иммунодиагностических системах VITROS и интегрированных системах VITROS до 10 раз (на 1 часть образца приходится 9 частей разбавителя) при помощи упаковки реагентов для разбавителя В VITROS пробы высокой концентрации. См. инструкцию по применению VITROS Разбавителя В пробы высокой концентрации.

Название анализа по умолчанию

В отчетах пациента тесту по умолчанию присваивается название NT-proBNP II. В меню выбора теста и лабораторных отчетах тест по умолчанию имеет короткое наименование NBNP2. При необходимости эти настройки по умолчанию можно изменить. Подробную информацию см. в инструкции по эксплуатации системы.

Калибровка

Процедура калибровки

- Калибровка осуществляется для каждой серии отдельно; упаковки реагентов и калибратор связаны по номеру серии. Упаковки реагентов из одной серии могут использоваться для одной калибровки.
- Главную калибровку (построение дозозависимой кривой, охватывающей весь диапазон калибровки) проводят для каждой новой серии реагентов. Концентрации соответствующей серии калибраторов определяют по результатам главной калибровки.
- Убедитесь, что для каждой новой серии реагентов в системе доступна главная калибровка.
- Обработайте калибраторы таким же образом, как и образцы. Если используются этикетки со штрих-кодами, нет необходимости в программировании калибровки; загрузите калибраторы в произвольном порядке, калибровка начнется автоматически.
- При обработке калибраторов сигнал, ожидаемый для каждого калибратора, сравнивается с фактическим полученным сигналом. Затем меняют масштаб главной калибровки, чтобы продемонстрировать разницу между фактическими и ожидаемыми сигналами. Правильность этой калибровочной кривой оценивается по нескольким параметрам качества, и если кривая приемлема, она сохраняется для использования с любой упаковкой реагентов из этой серии.

- Качество калибровки невозможно полностью описать одним параметром. Отчет о калибровке следует использовать вместе с допустимыми контрольными значениями, чтобы определить действительность калибровки.
- Повторная калибровка необходима после предварительного определения интервала калибровки или при загрузке другой серии реагентов.
- Результаты калибровки оцениваются по нескольким параметрам качества. Несоответствие любого из определенных диапазонов параметров качества будет закодировано в отчете о калибровке. Действия, которые необходимо предпринять после неудачной калибровки, см. в инструкции по эксплуатации системы.

Подробные инструкции по процессу калибровки см. в инструкции по эксплуатации системы.

Когда необходима калибровка

- Производите калибровку при изменении серии упаковки реагентов и калибратора.
- Производите калибровку каждые 70 дней.
- Проводите после указанных процедур технического обслуживания.
- Если результаты контроля качества постоянно выходят за пределы допустимого диапазона.

Дополнительную информацию о времени калибровки см. в инструкции по эксплуатации системы.

Прослеживаемость калибровки

Калибровка теста VITROS NT-proBNP II имеет прослеживаемую связь с внутренними эталонными калибраторами, которым было присвоено значение, коррелирующее с другим имеющимся в продаже тестом.

Калибровочная модель

Для построения кривой главной калибровки используется модифицированная функция логистической кривой с четырьмя параметрами. В процессе калибровки кривая главной калибровки масштабируется, чтобы получить правильную кривую, которая сохраняется для иммунодиагностических систем и интегрированных систем VITROS.

Диапазон (регистрируемый) измерения

Система	Диапазон (регистрируемый) измерения
ESI/ECIQ, 3600, 5600, XT 7600	20,0–30 000 пг/мл (2,36–3540 пмоль/л)

Контроль качества

Выбор материала для контроля качества

В VITROS Иммунодиагностических системах и VITROS Интегрированных системах рекомендуется использовать контрольные образцы, содержащие подходящие уровни NT-proBNP. Производительность доступных в продаже жидких контролей необходимо оценивать на совместимость с данным тестом до использования для контроля качества.

Контрольные материалы могут демонстрировать различия в сравнении с другими методами определения NT-proBNP, если они содержат высокие концентрации консервантов, стабилизаторов или других нефизиологических добавок, либо если они иным образом отличаются от настоящей матрицы образца человека. Надлежащий диапазон значений контроля качества необходимо установить для всех материалов для контроля качества, используемых с тестом VITROS NT-proBNP II.

Рекомендации по процедуре контроля качества

- Хорошей лабораторной практикой является проведения контроля качества для проверки эффективности теста.
- Выберите уровни контроля, которые проверяют клинически значимые концентрации.
- Чтобы проверить производительность системы, проанализируйте контрольные материалы:
 - после калибровки;
 - если система выключена в течение более чем 2 часов;
 - после перезагрузки упаковок реагентов, которые были удалены из отделения для подачи MicroWell и сохранены для последующего использования;
 - в соответствии с местными нормативами или по меньшей мере один раз каждый день, когда проводится тест;
 - после проведения указанных процедур технического обслуживания.

Если в соответствии с процедурами контроля качества, утвержденными в вашей лаборатории, требуется более частое использование контролей, следуйте этим процедурам.

- Анализируйте материалы для контроля качества таким же образом, как и образцы пациентов.
- Если результаты контроля выходят за пределы Вашего допустимого диапазона, причину необходимо исследовать до принятия решения о сообщении результатов пациента.

- Общие рекомендации относительно контроля качества см. в опубликованных руководствах.⁶⁵
Более подробную информацию см. в инструкции по эксплуатации системы.

Подготовка и хранение материала для контроля качества

Информацию о подготовке, хранении и стабильности см. в документации производителя о продукте.

Результаты

Результаты рассчитываются автоматически с помощью иммунодиагностических и интегрированных систем VITROS.

Единицы измерения и их преобразование

Условные	Альтернативные
пг/мл (пмоль/л × 8,475)	пмоль/л (пг/мл × 0,118)

Ограничения процедуры

Известные интерференты

Тест VITROS NT-proBNP II оценивали на предмет интерференций в соответствии с документом CLSI EP07.⁶² Часто встречающиеся вещества были протестированы на трех партиях реагентов. Указанное ниже соединение во время тестирования вызывало систематическую погрешность в указанных концентрациях.

Список протестированных соединений, которые не вызывали помехи, см. в разделе «Специфичность».

Интерферент	Концентрация вещества, вызывающего интерференцию		Концентрация анализируемого вещества*		Систематическая погрешность (%)**
			пг/мл	пмоль/л	
Цефокситина натриевая соль	697 мг/дл	15,5 ммоль/л	77,6	9,16	-25,4
			878	104	-22,3
	281 мг/дл	6,25 ммоль/л	107	12,6	-10,0
			797	94,0	-10,0
Фенпрокумон (Маркумар)	1,5 мг/дл	53,5 ммоль/л	85,7	10,1	-10,6
	1,38 мг/дл	49,2 ммоль/л	86,3	10,2	-10
Азид натрия	100 мг/дл	15,4 ммоль/л	92,7	10,9	-12,5
	77,5 мг/дл	11,9 ммоль/л	95,4	11,3	-10

* Средняя концентрация при повторных определениях.

** Оценка максимальной разницы в полученных значениях в процентах.

Примечание.

Результаты являются репрезентативными. Степень выраженности интерференции в концентрациях, которые не указаны в списке, нельзя спрогнозировать по имеющимся результатам. При исследовании группы пациентов могут быть выявлены другие вещества, вызывающие помехи.

Другие ограничения

- Гетерофильные антитела в образцах сыворотки или плазмы могут создавать интерференцию в иммунологических анализах.⁶³ Эти антитела могут присутствовать в образцах крови лиц, которые регулярно контактировали с животными или получали препараты из сыворотки крови животных. Результаты, которые не соответствуют клиническим наблюдениям, указывают на необходимость проведения дополнительного тестирования.
- В крайне редких случаях (общая частота: < 1 на 10 миллионов) пациенты могут иметь несоответствующие результаты при анализе с помощью теста VITROS NT-proBNP II (значения < предела обнаружения) из-за генетического варианта NT-proBNP.⁶⁴
- Тест VITROS NT-proBNP II не подвержен высокодозовому «хук»-эффекту до концентрации 300 000 пг/мл (35 400 пмоль/л).

Ожидаемые значения и интерпретация результатов

Референтный интервал

Рекомендуется, чтобы каждая лаборатория устанавливала собственные ожидаемые значения, подходящие для обслуживаемого населения. Референтный интервал (PI) теста VITROS NT-proBNP II был установлен на основе исследования шести подгрупп с учетом возраста и пола с изучением образцов сыворотки, взятых у 385 женщин и 374 мужчин в качестве здоровых добровольцев. Анализ на уровне 95% доверительного интервала дал диапазоны, указанные в таблице.

Возраст	Пол	n	Нижний предел РИ (пг/мл)	Верхний предел РИ (пг/мл)	Нижний предел РИ (пмоль/л)	Верхний предел РИ (пмоль/л)
22–<50	Женщины	129	<20,0	95,3	<2,36	11,2
50–<75	Женщины	127	<20,0	221	<2,36	26,1
≥75	Женщины	129	<20,0	296	<2,36	34,9
22–<50	Мужчины	131	<20,0	125	<2,36	14,8
50–<75	Мужчины	120	<20,0	299	<2,36	35,3
≥75	Мужчины	123	<20,0	326	<2,36	38,5
В целом		756	<20,0	217	<2,36	25,6

Интерпретация результатов

Ранее были определены независимые от возраста и зависящие от возраста пороговые значения, при которых оценивалась производительность анализа, и они были подтверждены в таких исследованиях, как PRIDE, ICON и ICON Reloaded.^{18, 19, 21} Результаты этого теста следует использовать с учетом клинической картины, результатов других диагностических обследований и согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

Проверенные пороговые значения следует интерпретировать, как указано в таблице ниже:

Результаты теста VITROS NT-proBNP II (пг/мл)	Возрастная группа (годы)	Интерпретация результатов
<300	Все	Отрицательный: сердечная недостаточность маловероятна
≥300–<450	22–<50	Серая зона: сердечная недостаточность менее вероятна – Рассмотрите другие причины повышения уровня NT-proBNP*
≥300–<900	50–<75	
≥300–<1800	≥75	
≥450	22–<50	Положительный: значительная вероятность сердечной недостаточности
≥900	50–<75	
≥1800	≥75	

* Получение значений уровня натрийуретических пептидов в серой зоне, помимо сердечной недостаточности, может быть вызвано несколькими состояниями. Увеличивать уровень NT-proBNP могут такие клинические состояния, как нарушения функции клапанов, острый коронарный синдром, болезни сердечной мышцы, эмболия легочной артерии, легочная гипертензия, сепсис, инсульт, кардиотоксические препараты и нарушения функции почек; со снижением уровня NT-proBNP связаны такие состояния, как ожирение, острый отек легких, тампонада сердца и констриктивный перикардит. 2, 55, 66

Характеристики эффективности

Клинические характеристики производительности метода

Информацию по клинической производительности следует использовать только в качестве ориентира.

Рекомендуется, чтобы каждая лаборатория устанавливала и подтверждала диагностические пороговые значения, подходящие для обслуживаемого населения.

Содействие в диагностике сердечной недостаточности

Для определения характеристик производительности теста VITROS NT-proBNP II проводилось многоцентровое, проспективное исследование с участием 20 исследовательских центров, проводящих сбор образцов, на всей территории Соединенных Штатов Америки. В исследование включались пациенты в возрасте 22 лет и старше, которые поступали в отделение неотложной помощи (ОНП) с одышкой (острой или ухудшающейся) и подозрением на сердечную недостаточность (СН). К участию в исследовании не допускались пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, регулярно проходившие диализ, и пациенты с одышкой, которая, несомненно, была не связана с СН. Окончательный клинический диагноз СН оценивался независимыми кардиологами или врачами ОНП, имеющими опыт диагностики СН.

Результаты теста VITROS NT-proBNP II определялись у 1020 пациентов — 487 женщин и 533 мужчин в возрасте от 22 до 97 лет. Показатели описательной статистики для результатов теста VITROS NT-proBNP II (пг/мл) определялись с учетом пола в зависимости от возрастной группы, и в таблицах ниже представлены обобщенные данные:

Пациенты женского пола

Исследуемая популяция	Сердечная недостаточность					Состояния, не связанные с сердечной недостаточностью				
	22-≤50	50-≤75	<75	≥75	Все	22-≤50	50-≤75	<75	≥75	Все
Возраст (годы)										
N	24	105	129	102	231	36	151	187	69	256
Среднее	15 800	7910	9380	9930	9620	258	921	794	1130	885
CO	42 900	9350	20 300	14 300	17 900	433	2510	2280	1390	2080
Медиана	2130	4690	3700	5820	4850	58,5	254	209	631	290
Мин.	20,0	281	20,0	450	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Макс.	167 000	49 200	167 000	99 200	167 000	2350	23 400	23 400	6980	23 400

Пациенты мужского пола

Исследуемая популяция	Сердечная недостаточность					Состояния, не связанные с сердечной недостаточностью				
	22-≤50	50-≤75	<75	≥75	Все	22-≤50	50-≤75	<75	≥75	Все
Возраст (годы)										
N	45	162	207	105	312	39	142	181	40	221
Среднее	5950	8410	7880	9290	8350	470	1110	972	1230	1020
CO	7690	12 200	11 400	10 000	10 900	907	2510	2270	1460	2150
Медиана	3430	4710	4190	5930	4760	64,4	252	197	595	290
Мин.	671	188	188	630	188	20,0	20,0	20,0	27,1	20,0
Макс.	43 000	86 500	86 500	60 600	86 500	4020	18 500	18 500	6440	18 500

Все пациенты

Исследуемая популяция	Сердечная недостаточность					Состояния, не связанные с сердечной недостаточностью				
	22-≤50	50-≤75	<75	≥75	Все	22-≤50	50-≤75	<75	≥75	Все
Возраст (годы)										
N	69	267	336	207	543	75	293	368	109	477
Среднее	9370	8220	8450	9600	8890	368	1010	882	1170	947
CO	26 200	11 100	15 400	12 300	14 300	723	2510	2280	1410	2110
Медиана	3080	4710	3990	5830	4830	63,4	254	206	626	290
Мин.	20,0	188	20,0	450	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Макс.	167 000	86 500	167 000	99 200	167 000	4020	23 400	23 400	6980	23 400

Были построены ROC-кривые (рабочие характеристические кривые) ⁶⁷. Диагностическая точность теста VITROS NT-proBNP II в количественном выражении на основе площадей под ROC-кривыми (рабочие характеристические кривые) (AUC) ⁶⁸ в пределах и между возрастными группами варьировала в пределах от 0,92 до 0,95. AUC и двусторонние 95 % доверительные интервалы (ДИ) ⁶⁹ по возрастным группам обобщены в таблице ниже:

Все пациенты

Возрастная группа (годы)	N	AUC	95% ДИ
22-≤50	144	0,95	0,91-0,99
50-≤75	560	0,92	0,90-0,94
<75	704	0,92	0,90-0,94
≥75	316	0,93	0,90-0,96
В целом	1020	0,93	0,91-0,94

Клиническую производительность и двусторонний 95% доверительный интервал (ДИ) для теста VITROS NT-proBNP II в сравнении с установленным диагнозом определяли с учетом пола в зависимости от возрастной группы с помощью зависимых от возраста подтверждающих (450 пг/мл для пациентов в возрасте 22–<50 лет, или 900 пг/мл для пациентов в возрасте 50–<75 лет, или 1800 пг/мл для пациентов в возрасте ≥ 75 лет) и независимых от возраста исключающих (300 пг/мл) пороговых значений, и эти данные обобщены в таблицах ниже:

Пациенты женского пола

Возрастная группа (годы)	N	Чувствительность (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	Специфичность (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	ОПЗ (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	ППЗ (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)
Подтверждающие									
22–<50	60	91,67 (22/24)	73,00–98,97	83,33 (30/36)	67,19–93,63	93,75 (30/32)	79,19–99,23	78,57 (22/28)	59,05–91,70
50–<75	256	90,48 (95/105)	83,18–95,34	77,48 (117/151)	69,98–83,87	92,13 (117/127)	88,00–96,16	73,64 (95/129)	65,16–81,01
<75**	316	90,70 (117/129)	84,31–95,10	78,61 (147/187)	72,03–84,26	92,45 (147/159)	87,19–96,04	74,52 (117/157)	66,96–81,13
≥75	171	88,24 (90/102)	80,35–93,77	79,71 (55/69)	68,31–88,44	82,09 (55/67)	70,80–90,39	86,54 (90/104)	78,45–92,44
В целом***	487	89,61 (207/231)	84,94–93,23	78,91 (202/256)	73,39–83,74	89,38 (202/226)	84,61–93,08	79,31 (207/261)	73,88–84,06
Исключающие									
Все женщины	487	98,70 (228/231)	96,25–99,73	50,78 (130/256)	44,48–57,06	97,74 (130/133)	93,55–99,53	84,41 (228/354)	59,17–69,40

* 95% точный доверительный интервал

** Объединение возрастных групп с возрастом 22–< 50 и 50–< 75 лет после применения зависимых от возраста пороговых значений

*** Объединение всех возрастных групп после применения зависимых от возраста пороговых значений

Возрастная группа (годы)	N	LR-	95% ДИ	LR+	95% ДИ
Подтверждающие					
22–<50	60	0,10	0,03–0,38	5,50	2,62–11,53
50–<75	256	0,12	0,07–0,22	4,02	2,97–5,44
<75**	316	0,12	0,07–0,21	4,24	3,20–5,61
≥75	171	0,15	0,09–0,26	4,35	2,71–6,98
В целом***	487	0,13	0,09–0,19	4,25	3,34–5,41
Исключающие					
Все женщины	487	0,03	0,01–0,09	2,01	1,77–2,27

** Объединение возрастных групп с возрастом 22–< 50 и 50–< 75 лет после применения зависимых от возраста пороговых значений

*** Объединение всех возрастных групп после применения зависимых от возраста пороговых значений

Пациенты мужского пола

Возраст- ная группа (годы)	N	Чувствитель- ность (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	Специфич- ность (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	ОПЗ (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	ППЗ (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)
Подтверждающие									
22-50	84	100,00 (45/45)	92,13-100,00	71,79 (28/39)	55,13-85,00	100,00 (28/28)	87,66-100,00	80,36 (45/56)	67,57-89,77
50-75	304	91,36 (148/162)	85,93-95,19	74,65 (106/142)	66,67-81,57	88,33 (106/120)	81,20-93,47	80,43 (148/184)	73,96-85,90
<75**	388	93,24 (193/207)	88,91-96,25	74,03 (134/181)	67,01-80,25	90,54 (134/148)	84,64-94,73	80,42 (193/240)	74,82-85,24
≥75	145	92,38 (97/105)	85,54-96,65	77,50 (31/40)	61,55-89,16	79,49 (31/39)	63,54-90,70	91,51 (97/106)	84,49-96,04
В целом***	533	92,95 (290/312)	89,52-95,53	74,66 (165/221)	66,39-80,26	88,24 (165/187)	82,73-92,48	83,82 (290/346)	79,50-87,54
Исключающие									
Все мужчины	533	99,36 (310/312)	97,70-99,92	50,23 (111/221)	43,44-57,00	98,23 (111/113)	93,75-99,78	73,81 (310/420)	69,33-77,95

* 95% точный доверительный интервал

** Объединение возрастных групп с возрастом 22-50 и 50-75 лет после применения зависимых от возраста пороговых значений

*** Объединение всех возрастных групп после применения зависимых от возраста пороговых значений

Возрастная группа (годы)	N	LR-	95% ДИ	LR+	95% ДИ
Подтверждающие					
22-50	84	0,00	Н/П****	3,55	2,15-5,85
50-75	304	0,12	0,07-0,20	3,60	2,71-4,80
<75**	388	0,09	0,05-0,15	3,59	2,80-4,60
≥75	145	0,10	0,05-0,20	4,11	2,30-7,32
В целом***	533	0,09	0,06-0,14	3,67	2,92-4,61
Исключающие					
Все мужчины	533	0,01	0,00-0,04	2,00	1,75-2,28

** Объединение возрастных групп с возрастом 22-50 и 50-75 лет после применения зависимых от возраста пороговых значений

*** Объединение всех возрастных групп после применения зависимых от возраста пороговых значений

**** Н/П — не применимо. Чувствительность составила 100 %

Все пациенты

Возраст- ная группа (годы)	N	Чувствительность (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	Специфичность (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	ОПЗ (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	ППЗ (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)
Подтверждающие									
22-50	144	97,10 (67/69)	89,92-99,65	77,33 (58/75)	66,21-86,21	96,67 (58/60)	88,47-99,59	79,78 (67/84)	69,59-87,75
50-75	560	91,01 (243/267)	86,92-94,16	76,11 (223/293)	70,81-80,88	90,28 (223/247)	85,89-93,67	77,64 (243/313)	72,61-82,13
<75**	704	92,26 (310/336)	88,87-94,88	76,36 (281/368)	71,68-80,61	91,53 (281/307)	87,84-94,39	78,09 (310/397)	73,69-82,06
≥75	316	90,34 (187/207)	85,47-94,00	78,90 (86/109)	70,04-86,13	81,13 (86/106)	72,38-89,08	89,05 (187/210)	84,02-92,93
В целом***	1020	91,53 (497/543)	88,86-93,73	76,94 (367/477)	72,89-80,65	88,86 (367/413)	85,42-91,73	81,88 (497/607)	78,58-84,86
Исключающие									
Все пациенты	1020	99,08 (538/543)	97,86-99,70	50,52 (241/477)	45,94-55,10	97,97 (241/246)	95,32-99,34	69,51 (538/774)	66,13-72,74

* 95% точный доверительный интервал

** Объединение возрастных групп с возрастом 22-50 и 50-75 лет после применения зависимых от возраста пороговых значений

*** Объединение всех возрастных групп после применения зависимых от возраста пороговых значений

Возрастная группа (годы)	N	LR-	95% ДИ	LR+	95% ДИ
Подтверждающие					
22-50	144	0,04	0,01-0,16	4,28	2,81-6,52
50-75	560	0,12	0,08-0,18	3,81	3,09-4,69
<75**	704	0,10	0,07-0,15	3,90	3,24-4,70
≥75	316	0,12	0,08-0,18	4,28	2,97-6,17
В целом***	1020	0,11	0,08-0,15	3,97	3,36-4,69
Исключающие					
Все пациенты	1020	0,02	0,01-0,05	2,00	1,83-2,19

** Объединение возрастных групп с возрастом 22-50 и 50-75 лет после применения зависимых от возраста пороговых значений

*** Объединение всех возрастных групп после применения зависимых от возраста пороговых значений

Оценивалось влияние значений теста VITROS NT-proBNP II в пределах между исключающими и подтверждающими пороговыми значениями или "серой зоной" (от 300 пг/мл до 450 пг/мл для пациентов в возрасте 22-50 лет; от 300 пг/мл до 900 пг/мл для пациентов в возрасте 50-75 лет; от 300 пг/мл до 1800 пг/мл для пациентов в возрасте ≥ 75 лет) для каждой возрастной группы.

Распространенность, клиническую производительность и двусторонний 95 % доверительный интервал (ДИ) для результата теста VITROS NT-proBNP II в сравнении с установленным диагнозом определяли с помощью зависимых от возраста подтверждающих (450 пг/мл для пациентов в возрасте 22-50 лет, или 900 пг/мл для пациентов в возрасте 50-75 лет, или 1800 пг/мл для пациентов в возрасте ≥ 75 лет) и независимых от возраста исключающих (300 пг/мл) пороговых значений, и эти данные обобщены в таблице ниже:

Все пациенты

Возрастная группа (годы)	Распространенность СН (%) (n/N)	Интерпретация результатов теста VITROS NT-proBNP II	LR	95% ДИ	Прогностическая ценность в отношении СН (%) (n/N)	95% ДИ* (%)	Прогностическая ценность в отношении состояний, не связанных с СН (%) (%) (n/N)	95% ДИ* (%)
22–<50	47,92 (69/144)	Положительно	4,28	2,81–6,52	79,76 (67/84)	69,59–87,75	20,24 (17/84)	12,25–30,41
		Серая зона	0,00	Н/П****	0,00 (0/6)	0,00–45,93	100,0 (6/6)	54,07–100,0
		Отрицательно	0,04	0,01–0,17	3,70 (2/54)	0,45–12,75	96,30 (52/54)	87,25–99,55
50–<75	47,68 (267/560)	Положительно	3,81	3,09–4,69	77,64 (243/313)	72,61–82,13	22,36 (70/313)	17,87–27,39
		Серая зона	0,35	0,22–0,55	24,14 (21/87)	15,60–34,50	75,86 (66/87)	65,50–84,40
		Отрицательно	0,02	0,01–0,06	1,88 (3/160)	0,39–5,38	98,13 (157/160)	94,62–99,61
<75**	47,73 (336/704)	Положительно	3,90	3,24–4,70	78,09 (310/397)	73,69–82,06	21,91 (87/397)	17,94–26,31
		Серая зона	0,32	0,20–0,51	22,58 (21/93)	14,55–32,42	77,42 (72/93)	67,56–85,45
		Отрицательно	0,03	0,01–0,06	2,34 (5/214)	0,76–5,37	97,66 (209/214)	94,63–99,24
≥75	65,51 (207/316)	Положительно	4,28	2,97–6,17	89,05 (187/210)	84,02–92,93	10,95 (23/210)	7,07–15,98
		Серая зона	0,20	0,12–0,31	27,03 (20/74)	17,35–38,61	72,97 (54/74)	61,39–82,65
		Отрицательно	0,00	Н/П****	0,00 (0/32)	0,00–10,69	100,0 (32/32)	89,11–100,0
Все пациенты***	53,24 (543/1020)	Положительно	3,97	3,36–4,69	81,88 (497/607)	78,58–84,86	18,12 (110/607)	15,14–21,42
		Серая зона	0,29	0,21–0,40	24,55 (41/167)	18,23–31,80	75,45 (126/167)	68,20–81,77
		Отрицательно	0,02	0,01–0,04	2,03 (5/246)	0,66–4,68	97,97 (241/246)	95,32–99,34

* 95% точный доверительный интервал

** Объединение возрастных групп с возрастом 22–< 50 и 50–< 75 лет после применения зависимых от возраста пороговых значений

*** Объединение всех возрастных групп после применения зависимых от возраста пороговых значений

**** Н/П — не применимо: отсутствуют образцы с результатами теста VITROS NT-proBNP II в этой группе для интерпретации результатов

Результаты этого теста следует использовать с учетом клинической картины, других диагностических тестов и согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

Корреляция результатов теста VITROS NT-proBNP II с функциональной классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) у пациентов с диагностированной СН

Клиническую производительность теста VITROS NT-proBNP II в случае его применения в качестве содействия при оценке тяжести СН определяли с помощью образцов, полученных в 3 исследовательских центрах в Соединенных Штатах Америки. Образцы были взяты у пациентов с диагностированной СН, которые обратились в ОНП или амбулаторные медицинские учреждения. Класс по шкале NYHA (I–IV) у пациентов оценивался во время сбора образцов.

Результаты теста VITROS NT-proBNP II определялись на основании образцов, полученных у 515 пациентов — 211 женщин и 304 мужчин в возрасте от 25 до 97 лет. Показатели описательной статистики для результатов теста VITROS NT-proBNP II (пг/мл) определялись с учетом пола, и в таблицах ниже представлены обобщенные данные:

Пациенты женского пола

Статистика	Функциональная классификация NYHA			
	Класс I NYHA	Класс II NYHA	Класс III NYHA	Класс IV NYHA
n	52	72	49	38
Среднее	5660	6450	8960	11 500
CO	16 500	16 000	13 400	14 300
5- ^я процентиль	31,0	78,5	258	453
Медиана	1480	2110	3380	4560
95- ^я процентиль	26 400	22 700	36 200	49 000
% > 125 нг/мл	82,7	91,7	95,9	100
% > 300 нг/мл	71,2	84,7	91,8	97,4

Критерий тренда Джонхиера-Терпстра ⁷⁰ p < 0,0001

Пациенты мужского пола

Статистика	Функциональная классификация NYHA			
	Класс I NYHA	Класс II NYHA	Класс III NYHA	Класс IV NYHA
n	97	64	92	51
Среднее	6610	6010	7920	14 900
CO	21 500	9290	10 300	17 000
5- ^я процентиль	53,0	42,1	510	1710
Медиана	1380	2260	3680	9010
95- ^я процентиль	31 600	28 700	32 500	50 700
% > 125 нг/мл	88,7	85,9	98,9	98,0
% > 300 нг/мл	83,5	84,4	97,8	98,0

Критерий тренда Джонхиера-Терпстра p < 0,0001

Все пациенты

Статистика	Функциональная классификация NYHA			
	Класс I NYHA	Класс II NYHA	Класс III NYHA	Класс IV NYHA
n	149	136	141	89
Среднее	6280	6240	8280	13 500
CO	19 800	13 200	11 500	15 900
5- ^я процентиль	42,3	71,0	398	916
Медиана	1400	2190	3600	8190
95- ^я процентиль	27 300	28 700	32 500	49 000
% > 125 нг/мл	86,6	89,0	97,9	98,9
% > 300 нг/мл	79,2	84,6	95,7	97,8

Критерий тренда Джонхиера-Терпстра p < 0,0001

Результаты этого теста следует использовать с учетом клинической картины, других диагностических тестов и согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

Стратификация риска

Был выполнен обзор литературы, чтобы продемонстрировать клиническую производительность и валидность теста VITROS NT-proBNP II в качестве содействия в оценке повышенного риска сердечно-сосудистых явлений и смертности у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и для стратификации риска при остром коронарном синдроме (ОКС) и сердечной недостаточности (СН). Обзор данных опубликованных исследований с участием пациентов со стабильной ИБС, ОКС и СН постоянно демонстрировал, что повышенные уровни NT-proBNP связаны с увеличением частоты смерти, сердечно-сосудистых явлений и комбинированными исходами в виде смерти и сердечно-сосудистых явлений.

Предоставленные ссылки на литературу содержат многочисленные публикации, оцененные в ходе обзора литературы.^{21, 27-53}

Предел обнаружения

Предел обнаружения (LoD) для теста VITROS NT-proBNP II составляет 0,49 пг/мл (0,058 пмоль/л), определенный в соответствии с документом CLSI EP17.⁷¹ Предел количественного определения (LoQ) был установлен в соответствии с документом CLSI EP17.⁷¹ Тест VITROS NT-proBNP II был разработан так, чтобы LoQ был меньше или равен 30,0 пг/мл (3,54 пмоль/л) при коэффициенте вариации (КВ) 20 %. Было подтверждено, что наблюдаемый предел количественного определения при КВ 20 % составляет 0,56 пг/мл (0,066 пмоль/л), а заявленный LoQ был установлен на уровне 20,0 пг/мл (2,36 пмоль/л) для поддержания линейности в пределах диапазона измерения.

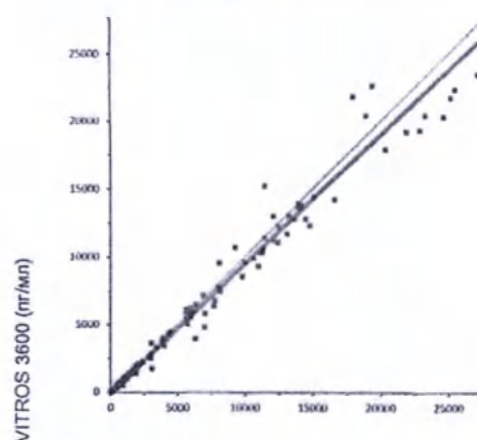
Предел обнаружения и предел количественного определения

LoD		LoQ	
пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л
0,49	0,058	20,0	2,36

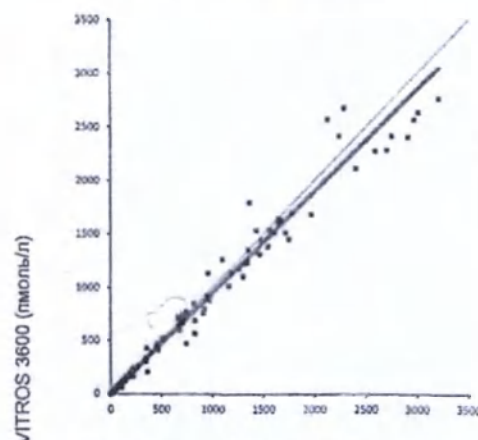
Точность (правильность). Сравнение методов

Точность оценивалась в соответствии с документом CLSI EP09.⁷² На графиках и в таблице приведены результаты исследования, посвященного сравнению методов, которое проводилось с использованием образцов пациентов, анализируемых в иммунодиагностической системе VITROS 3600 по сравнению с доступным в продаже иммуноанализом Elecsys[®] proBNP II. Взаимосвязь между 2 методами определяли при помощи регрессии по Пассингу-Баблоку⁷³ и корреляции Пирсона.

Условные единицы

Метод сравнения: иммуноанализ
Elecsys proBNP II (пг/мл)

Альтернативные единицы

Метод сравнения: иммуноанализ
Elecsys proBNP II (пмоль/л)

Система	n	Уклон	Коэффициент корреляции	Условные единицы (пг/мл)		Альтернативные единицы (пмоль/л)	
				Диапазон образцов	Пересечение	Диапазон образцов	Пересечение
VITROS 3600 [*] против метода сравнения	153	0,95	0,989	24,5–23 400	-8,46	2,89–2760	-1,00

^{*} Показатели производительности для иммунодиагностических систем VITROS 3600 применимы к иммунодиагностическим системам VITROS EC/ECiQ и интегрированным системам VITROS 5600/XT 7600.

Прецизионность (повторяемость и воспроизводимость)

Прецизионность оценивалась в соответствии с документом CLSI EP05.⁷⁴ По два повтора для каждого из одиннадцати видов жидкости, восьми отдельных или объединенных образцов сыворотки человека и трех контрольных образцов анализировали по два отдельных раза в день на протяжении как минимум 20 разных дней тестирования. Эксперимент был проведен с использованием трех серий реагентов на одной иммунодиагностической системе VITROS EC/ECiQ, одной иммунодиагностической системе VITROS 3600, одной интегрированной системе VITROS

5600 и одной интегрированной системе VITROS XT 7600. Представленные данные отображают производительность продукта.

Система	Единицы Единицы = пг/мл							Число наблюд.	Число дней
	Конц. NT-proBNP	Точность в рамках серии анализов*		Точность в рамках калибровки**		Точность в рамках лаборатории***			
		CO	% KB	CO	% KB	CO	% KB		
ECi/ECiQ	30,9	0,61	2,0	1,21	3,9	1,20	3,9	80	20
	69,2	2,05	3,0	2,41	3,5	2,63	3,8	80	20
	92,6	1,78	1,9	4,11	4,4	4,54	4,9	80	20
	206	4,0	1,9	6,1	3,0	8,0	3,9	80	20
	355	4,5	1,3	13,5	3,8	17,0	4,8	80	20
	776	15,8	2,0	28,1	3,6	33,8	4,3	80	20
	894	18,1	2,0	22,8	2,6	38,1	4,3	80	20
	1660	31	1,9	77	4,6	94	5,7	80	20
	5460	96	1,8	149	2,7	203	3,7	80	20
	10600	180	1,7	300	2,8	400	3,8	80	20
23600	500	2,1	960	4,0	1220	5,1	80	20	
3600	33,6	0,52	1,5	1,63	4,9	1,91	5,7	80	20
	70,3	1,45	2,1	3,31	4,7	3,87	5,5	80	20
	97,8	1,45	1,5	3,90	4,0	4,62	4,7	80	20
	214	3,9	1,8	6,4	3,0	7,9	3,7	80	20
	365	4,4	1,2	10,9	3,0	14,0	3,8	80	20
	815	11,6	1,4	28,7	3,5	30,5	3,7	80	20
	937	10,1	1,1	26,6	2,8	29,6	3,2	80	20
	1730	19	1,1	86	5,0	84	4,8	80	20
	5830	80	1,4	155	2,6	159	2,7	80	20
	11300	110	1,0	210	1,9	270	2,4	80	20
24600	370	1,5	710	2,9	730	3,0	80	20	
5600	32,1	0,42	1,4	1,40	4,4	1,65	5,0	80	20
	70,8	1,06	1,5	2,62	3,8	3,07	4,3	80	20
	100	1,1	1,2	3,6	3,7	4,3	4,2	80	20
	220	2,6	1,2	7,0	3,3	8,7	3,9	80	20
	374	4,3	1,2	17,7	4,8	20,4	5,4	80	20
	814	9,4	1,2	26,1	3,3	32,9	4,0	80	20
	924	11,4	1,3	23,9	2,6	34,7	3,7	80	20
	1730	19	1,1	78	4,5	95	5,4	80	20
	5720	65	1,2	148	2,6	176	3,0	80	20
	11200	140	1,3	200	1,8	240	2,1	80	20
24 300	290	1,2	730	3,1	750	3,0	80	20	

Система	Единицы Единицы = пг/мл							Число наблюд.	Число дней
	Конц. NT-proBNP	Точность в рамках серии анализов*		Точность в рамках калибровки**		Точность в рамках лаборатории***			
		CO	% KB	CO	% KB	CO	% KB		
XT 7600	35,0	0,67	1,9	1,61	4,7	2,26	6,4	80	20
	72,7	1,90	2,6	3,50	4,9	4,86	6,6	80	20
	102	2,2	2,2	3,6	3,6	5,6	5,4	80	20
	219	3,6	1,7	6,5	3,0	10,0	4,5	80	20
	369	5,3	1,5	14,1	3,9	18,2	4,9	80	20
	801	10,7	1,3	26,6	3,3	29,4	3,6	80	20
	920	12,5	1,4	25,5	2,8	35,7	3,8	80	20
	1730	28	1,6	69	4,0	79	4,5	80	20
	5830	77	1,3	147	2,5	201	3,4	80	20
	11 400	160	1,4	250	2,2	340	3,0	80	20
24 700	370	1,5	550	2,2	780	3,1	80	20	

* В рамках серии анализов (повторяемость). Точность между двумя экземплярами, усредненная для всех серий.

** Точность в рамках калибровки. Общая точность со взвешенными показателями вариации в рамках серии анализов, в разных сериях анализов и в разные дни.

*** В рамках лаборатории. Позволяет оценить количественно эффект повторной калибровки, оказываемый на общую точность, рассчитанную для партии реагента при помощи данных, собранных по меньшей мере для 4 калибровок.

Система	Единицы Единицы = пмоль/л							Число наблюд.	Число дней
	Конц. NT-proBNP	Точность в рамках серии анализов*		Точность в рамках калибровки**		Точность в рамках лаборатории***			
		CO	% KB	CO	% KB	CO	% KB		
ECI/ECIQ	3,65	0,072	2,0	0,143	3,9	0,142	3,9	80	20
	8,17	0,242	3,0	0,284	3,5	0,310	3,8	80	20
	10,9	0,210	1,9	0,485	4,4	0,536	4,9	80	20
	24,3	0,472	1,9	0,720	3,0	0,944	3,9	80	20
	41,9	0,531	1,3	1,59	3,8	2,01	4,8	80	20
	91,6	1,86	2,0	3,32	3,6	3,99	4,3	80	20
	105	2,14	2,0	2,69	2,6	4,50	4,3	80	20
	196	3,66	1,9	9,09	4,6	11,1	5,7	80	20
	644	11,3	1,8	17,6	2,7	24,0	3,7	80	20
	1250	21,2	1,7	35,4	2,8	47,2	3,8	80	20
3600	2780	59,0	2,1	113	4,0	144	5,1	80	20
	3,96	0,061	1,5	0,192	4,9	0,225	5,7	80	20
	8,30	0,171	2,1	0,391	4,7	0,457	5,5	80	20
	11,5	0,171	1,5	0,460	4,0	0,545	4,7	80	20
	25,3	0,460	1,8	0,755	3,0	0,932	3,7	80	20
	43,1	0,519	1,2	1,29	3,0	1,65	3,8	80	20
	96,2	1,37	1,4	3,39	3,5	3,60	3,7	80	20
	111	1,19	1,1	3,14	2,8	3,49	3,2	80	20
	204	2,24	1,1	10,1	5,0	9,91	4,8	80	20
	688	9,44	1,4	18,3	2,6	18,8	2,7	80	20
	1330	13,0	1,0	24,8	1,9	31,9	2,4	80	20
	2900	43,7	1,5	83,8	2,9	86,1	3,0	80	20

Система	Единицы Единицы = пмоль/л							Число наблюд.	Число дней
	Конц. NT-proBNP	Точность в рамках серии анализов*		Точность в рамках калибровки**		Точность в рамках лаборатории***			
		СО	% КВ	СО	% КВ	СО	% КВ		
5600	3,79	0,050	1,4	0,165	4,4	0,195	5,0	80	20
	8,35	0,125	1,5	0,309	3,8	0,362	4,3	80	20
	11,8	0,130	1,2	0,425	3,7	0,507	4,2	80	20
	26,0	0,307	1,2	0,826	3,3	1,03	3,9	80	20
	44,1	0,507	1,2	2,09	4,8	2,41	5,4	80	20
	96,1	1,11	1,2	3,08	3,3	3,88	4,0	80	20
	109	1,35	1,3	2,82	2,6	4,09	3,7	80	20
	204	2,24	1,1	9,20	4,5	11,2	5,4	80	20
	675	7,67	1,2	17,5	2,6	20,8	3,0	80	20
	1320	16,5	1,3	23,6	1,8	28,3	2,1	80	20
ХТ 7600	2870	34,2	1,2	86,1	3,1	88,5	3,0	80	20
	4,13	0,079	1,9	0,190	4,7	0,267	6,4	80	20
	8,58	0,224	2,6	0,413	4,9	0,573	6,6	80	20
	12,0	0,260	2,2	0,425	3,6	0,66	5,4	80	20
	25,8	0,425	1,7	0,767	3,0	1,18	4,5	80	20
	43,5	0,625	1,5	1,66	3,9	2,15	4,9	80	20
	94,5	1,26	1,3	3,14	3,3	3,47	3,6	80	20
	109	1,48	1,4	3,01	2,8	4,21	3,8	80	20
	204	3,30	1,6	8,14	4,0	9,32	4,5	80	20
	688	9,09	1,3	17,3	2,5	23,7	3,4	80	20
	1350	18,9	1,4	29,5	2,2	40,1	3,0	80	20
	2910	43,7	1,5	64,9	2,2	92,0	3,1	80	20

* В рамках серии анализов (повторяемость). Точность между двумя экземплярами, усредненная для всех серий.

** Точность в рамках калибровки. Общая точность со взвешенными показателями вариации в рамках серии анализов, в разных сериях анализов и в разные дни.

*** В рамках лаборатории. Позволяет оценить количественно эффект повторной калибровки, оказываемый на общую точность, рассчитанную для партии реагента при помощи данных, собранных по меньшей мере для 4 калибровок.

Специфичность

Неинтерферирующие вещества

Тест VITROS NT-proBNP II оценивали на предмет помех в соответствии с документом CLSI EP07. ⁶² Ни одно из протестированных соединений не вызвало появления систематической погрешности > 10 % при проведении теста в номинальных концентрациях NT-proBNP 125 пг/мл (14,8 пмоль/л) и 2000 пг/мл (236 пмоль/л).

Смесь	Концентрация		Соединение	Концентрация	
Ацетаминофен	156 мкг/мл	1030 мкмоль/л	Интралипид	2,00 г/дл	Н/П
Ацетилцистеин	15,0 мг/дл	920 мкмоль/л	L-допа (Леводопа)	750 мкг/дл	38,0 мкмоль/л
Адреналин (эпинефрин)	20,0 мкг/дл	1,09 мкмоль/л	Левотироксин	42,9 мкг/дл	552 нмоль/л
Алпразолам	25,8 мкг/дл	836 нмоль/л	Лидокаин	1,50 мг/дл	64,0 мкмоль/л
Амлодипина бесилат	10,5 мкг/дл	184 нмоль/л	Метилдопы сесквигидрат	2,25 мг/дл	94,4 мкмоль/л
Амоксициллин	5,40 мг/дл	148 мкмоль/л	Метилпреднизолон	783 мкг/дл	20,9 мкмоль/л
Аскорбиновая кислота	5,25 мг/дл	298 мкмоль/л	Метопролола гемитартрат	150 мкг/дл	2,19 мкмоль/л
Аторвастатина кальция тригидрат	182 мкг/дл	1,34 мкмоль/л	Метронидазол	12,3 мг/дл	718 мкмоль/л
Беназеприл (гидрохлорид)	44,0 мкг/дл	955 нмоль/л	Молсидомин	18,0 мкг/дл	743 нмоль/л
Билирубин, конъюгированный	40,0 мг/дл	474 мкмоль/л	Напроксена натрий	39,3 мг/дл	1,56 ммоль/л
Билирубин, неконъюгированный	40,0 мг/дл	684 мкмоль/л	Никардипина HCL	46,5 мкг/дл	901 нмоль/л
Биотин	3510 нг/мл	14,4 мкмоль/л	Нифедипин	58,8 мкг/дл	1,70 мкмоль/л

Смесь	Концентрация		Соединение	Концентрация	
Кофеин	10,8 мг/дл	556 мкмоль/л	Омепразол	840 мкг/дл	24,3 мкмоль/л
Карведилол	43,2 мкг/дл	1,06 мкмоль/л	Оксикодона HCl	32,4 мкг/дл	0,92 мкмоль/л
Цефтриаксон динатрия геми(гептагидрат)	100 мг/дл	1510 мкмоль/л	Фенобарбитал	69,0 мг/дл	2,97 ммоль/л
Холестерин	400 мг/дл	10,3 ммоль/л	Фенпрокумон (Маркумар)	1,50 мг/дл	53,5 мкмоль/л
Клопидогреля гидросульфат	2,40 мкг/дл	57,2 нмоль/л	Пропафенон HCL	72,0 мкг/дл	1,91 мкмоль/л
Котинин	240 мкг/дл	13,6 мкмоль/л	Псевдоэфедрин HCl	330 мкг/дл	16,4 мкмоль/л
Креатинин	15,0 мг/дл	1,33 ммоль/л	Ревматоидный фактор	1500 МЕ/мл	Н/П
Циклоспорин	180 мкг/дл	1,50 мкмоль/л	Рифампицин (рифампин)	4,80 мг/дл	58,3 мкмоль/л
Декстран	2,40 г/дл	600 мкмоль/л	Сакубитрила кальциевая соль	0,915 мг/дл	21,3 мкмоль/л
Дигитоксин	7,50 мкг/дл	98,0 нмоль/л	Салициловая кислота	2,86 мг/дл	207 мкмоль/л
Дигоксин	3,90 мкг/дл	49,9 нмоль/л	Салметерол	1,65 мкг/дл	39,7 нмоль/л
Дифенгидрамина HCl	77,4 мкг/дл	2,65 мкмоль/л	Азид натрия	100 мг/дл	15,4 ммоль/л
Дипирон (как 4- метиламиноантипирина гидрохлорид)	3,30 мг/дл	130 мкмоль/л	Соталола гидрохлорид	510 мкг/дл	16,5 мкмоль/л
Дипиридамол	1,00 мг/дл	19,8 мкмоль/л	Спинолактон	55,5 мкг/дл	1,33 мкмоль/л
Доксициклина гиклат	1,80 мг/дл	35,1 мкмоль/л	Стрептокиназа	150 000 Е/дл	Н/П
Эналаприлата дигидрат	81,9 мкг/дл	2,13 мкмоль/л	Теofilлин	6,00 мг/дл	333 мкмоль/л
Этанол	600 мг/дл	130 ммоль/л	Толбутамид	54,9 мг/дл	2,03 ммоль/л
Фибриноген	1000 мг/дл	Н/П	Общий белок	15,0 г/дл	Н/П
Фуросемид	1,59 мг/дл	48,1 мкмоль/л	ТАП (альтеплаза)	1,20 мг/дл	Н/П
Гентамицина сульфат	3,51 мг/дл	61,0 мкмоль/л	Триглицериды	1500 мг/дл	16,9 ммоль/л
Глицерилнитрат (нитроглицерин)	1,20 мкг/дл	52,8 нмоль/л	Вальпроевая кислота	31,8 мг/дл	2,21 ммоль/л
НАМА (человеческие антимышечные антитела)	800 мкг/л	Н/П	Валсартан	1,17 мг/дл	26,9 мкмоль/л
Гемоглобин	1000 мг/дл	155 мкмоль/л	Ванкомицина гидрохлорид	12,3 мг/дл	82,8 мкмоль/л
Гепарин (натрий), НФГ	330 Е/дл	Н/П	Верапамила гидрохлорид	160 мкг/дл	3,26 мкмоль/л
Ибупрофен	21,9 мг/дл	1,06 ммоль/л	Варфарин	8,00 мг/дл	260 мкмоль/л
Инсулин	3,12 мкг/дл	5,37 нмоль/л			

Перекрестная реактивность

Перекрестная реактивность теста VITROS NT-proBNP II оценивалась путем добавления следующих веществ в образцы сыворотки человека с нулевым содержанием NT-proBNP.

Вещество, которое может вызывать перекрестную реакцию	Концентрация		Средний результат контрольного образца		Средний результат для перекрестно-реагирующего образца		Перекрестная реактивность (%)
			пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	
ANP ₂₈	3,10 мкг/мл	1,01 нмоль/л	*	*	*	*	*
proBNP (гликозилированный)	3000 пг/мл	Н/П	-0,14	-0,02	57,6	6,80	1,9
proBNP (негликозилированный)	3000 пг/мл	0,249 нмоль/л	-0,13	-0,02	891	105	29,7
NT-proANP ₁₋₃₀ (пре-proANP ₂₅₋₅₅)	3,50 мкг/мл	0,998 нмоль/л	*	*	*	*	*
NT-proANP ₃₁₋₆₇ (пре-proANP ₅₆₋₈₂)	1,00 нг/мл	0,258 нмоль/л	*	*	*	*	*
NT-proANP ₇₃₋₉₈ (пре-proANP ₁₀₄₋₁₂₃)	1,00 нг/мл	0,458 нмоль/л	*	*	*	*	*
BNP ₃₂ (Natreacor [®])	3,50 мкг/мл	1,01 нмоль/л	*	*	*	*	*
CNP ₂₂	2,20 мкг/мл	1,00 нмоль/л	*	*	*	*	*
Адреномедуллин	1,00 нг/мл	0,166 нмоль/л	*	*	*	*	*
Альдостерон	0,600 нг/мл	166 нмоль/л	*	*	*	*	*
Ангиотензин 1	0,600 нг/мл	0,463 нмоль/л	*	*	*	*	*
Ангиотензин 2	0,600 нг/мл	0,574 нмоль/л	*	*	*	*	*
Ангиотензин 3	1,00 нг/мл	1,07 нмоль/л	*	*	*	*	*
Эндотелин	20,0 пг/мл	8,03 пмоль/л	*	*	*	*	*
Уродилатин	3,50 мкг/мл	0,998 нмоль/л	*	*	*	*	*
Аргинин-вазопрессин	1,00 мкг/мл	0,922 нмоль/л	*	*	*	*	*
Ренин	50,0 нг/мл	28,4 нмоль/л	*	*	*	*	*

* Не определяется (Н/О). Концентрация была ниже диапазона измерения теста, 20,0 - 30 000 пг/мл (2,36 - 3,540 пмоль/л).

Перекрестная реактивность теста VITROS NT-proBNP II оценивалась путем добавления следующих веществ в образцы сыворотки человека, содержащие NT-proBNP в концентрации 125 пг/мл (14,8 пмоль/л).

Вещество, которое может вызывать перекрестную реакцию	Концентрация		Средний результат контрольного образца с NT-proBNP		Средний результат для перекрестно-реагирующего образца с NT-proBNP		Перекрестная реактивность (%)
			пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	
ANP ₂₈	3,10 мкг/мл	1,01 нмоль/л	112	13,2	116	13,7	<1,0
proBNP (гликозилированный)	3000 пг/мл	Н/П	105	12,4	183	21,6	2,6
proBNP (негликозилированный)	3000 пг/мл	0,249 нмоль/л	122	14,4	1310	155	39,6
NT-proANP ₁₋₃₀ (пре-proANP ₂₅₋₅₅)	3,50 мкг/мл	0,998 нмоль/л	105	12,4	774	91,3	<1,0
NT-proANP ₃₁₋₆₇ (пре-proANP ₆₆₋₉₂)	1,00 нг/мл	0,258 нмоль/л	114	13,5	119	14,0	<1,0
NT-proANP ₇₈₋₉₈ (пре-proANP ₁₀₄₋₁₃₃)	1,00 нг/мл	0,458 нмоль/л	114	13,5	121	14,3	<1,0
BNP ₃₂ (Natrecor [®])	3,50 мкг/мл	1,01 нмоль/л	112	13,2	115	13,6	<1,0
CNP ₂₂	2,20 мкг/мл	1,00 нмоль/л	116	13,7	120	14,2	<1,0
Адреномедуллин	1,00 нг/мл	0,166 нмоль/л	114	13,5	117	13,8	<1,0
Альдостерон	0,600 нг/мл	166 нмоль/л	112	13,2	117	13,8	<1,0
Ангиотензин 1	0,600 нг/мл	0,463 нмоль/л	114	13,5	120	14,2	1,0
Ангиотензин 2	0,600 нг/мл	0,574 нмоль/л	112	13,2	114	13,5	<1,0
Ангиотензин 3	1,00 нг/мл	1,07 нмоль/л	114	13,5	119	14,0	<1,0
Эндотелин	20,0 пг/мл	8,03 пмоль/л	113	13,3	113	13,3	<1,0
Уродилатин	3,50 мкг/мл	0,998 нмоль/л	113	13,3	119	14,0	<1,0
Аргинин-вазопрессин	1,00 мкг/мл	0,922 нмоль/л	114	13,5	120	14,2	<1,0
Ренин	50,0 нг/мл	28,4 нмоль/л	114	13,5	122	14,4	<1,0

Перекрестную реактивность выражали как средний результат, полученный для перекрестно-реагирующего образца, минус средний результат, полученный для контрольного образца, деленный на концентрацию перекрестно реагирующих веществ в процентах.

$$\text{Перекрестная реактивность (\%)} = \frac{(\text{Средний результат для перекрестно-реагирующего образца с NT-proBNP}) - (\text{Средний результат контрольного образца с NT-proBNP})}{\text{концентрация перекрестно реагирующих веществ}} \times 100$$

NBNP2

Ссылки

- Palmer SC, Yandle TG, Nicholls MG, Frampton CM, Richards AM. Regional clearance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide from human plasma. *Eur J Heart Fail* 2009;11:832–839.
- Ibrahim N., Januzzi J. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circ Res*. 2018;123:614–629.
- Vodovar et al., Post-translational modifications enhance NT-proBNP and BNP production in acute decompensated heart failure, *European Heart Journal* (2014) 35, 3434–3441.
- McFarlane S. et al., Role of the Natriuretic Peptide System in Cardiorenal Protection *Arch Intern Med*. 2003;163(22): 2696–2704.
- Gaggini H. and Januzzi J., The past, the present, and the future of natriuretic peptides in the diagnosis of heart failure *European Heart Journal Supplements* (2018) 20 (Supplement G), G11–G20.
- Kimmenade R.J., et al., Renal Clearance of B-Type Natriuretic Peptide and Amino Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide *J Am Coll Cardiol* 2009;53:884–90.
- Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992;10:1111–1114.
- Orland T, Hagve TA. Natriuretic peptides: physiologic and analytic considerations. *Heart Fail Clin* 2009; 5:471–487.
- Masson S. et al., Direct Comparison of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in a Large Population of Patients with Chronic and Symptomatic Heart Failure: The Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data *Clinical Chemistry* (2006) 52:8 1528–1538.
- Ponikowski P. et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *European Journal of Heart Failure* (2016) 18, 891–975.
- Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977–982.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289:194–202.
- Yancy C., et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure Circulation. 2013;128:e240–e327.
- McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet*. 1997;350:829–33.
- Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999;20:447–55.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;119:e391–479.
- Januzzi JL et al., NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an International pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study *Eur Heart J*. 2006 Feb;27(3):330–337.
- Januzzi JL. et al., The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005 Apr 15;95(8):948–54.
- Yancy C., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure; *Circulation*. 2017;136:e137–e161.
- Januzzi JL. et al., N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study, *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar 20;71(11):1191–1200.
- Hildebrandt, P. et al., Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing to Assist the Diagnostic Evaluation of Heart Failure in Symptomatic Primary Care Patients. *American Journal of Cardiology*, Volume 101, Issue 3, S25 - S28.
- Gustafsson, Finn et al., Diagnostic and Prognostic Performance of N-Terminal ProBNP in Primary Care Patients With Suspected Heart Failure, *Journal of Cardiac Failure*, Volume 11, Issue 5, S15 - S20.
- Zaphiriou A. et al., The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537–541.
- Pan, Yesheng et al., "NT-proBNP test with improved accuracy for the diagnosis of chronic heart failure." *Medicine* vol. 96,51 (2017): e9181. doi:10.1097/MD.00000000000009181.
- Fu A. et al., The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;56:327–333.
- Orland T, White HD. State of the art: Blood biomarkers for risk stratification in patients with stable ischemic heart disease. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):165–176.
- Weber M. et al., N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide Assessment Provides Incremental Prognostic Information in Patients With Acute Coronary Syndromes and Normal Troponin T Values Upon Admission, *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(12):1188–1195.
- Galvani M, Ottani F, Oltrona L, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110(2):128–134.
- Khan SQ, Narayan H, Ng KH, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome. *Clinical Science*. 2009;117(1):31–39.
- Lorgis L, Zeller M, Dentan G, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly people with acute myocardial infarction: Prospective observational study. *BMJ (Online)*. 2009;338(7704):1195.
- Zdravkovic V, Mladenovic V, Colic M, et al. NT-proBNP for prognostic and diagnostic evaluation in patients with acute coronary syndromes. *Kardiologia Polska*. 2013;71(5):472–479.
- Almeida R, Mariano L, Gavina C, et al. The value of NT-proBNP in early risk stratification of acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol*. 2006;25(1):71–75.
- Norgaard BL, Terkelsen CJ, Riiskjaer M, et al. Risk prediction in acute coronary syndrome from serial in-hospital

- measurements of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Acute Card Care*. 2008;10(3):159-166.
35. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003;108(3):275-281.
 36. James SK, Lindback J, Tilly J, et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):1146-1154.
 37. Fisher C, et al., N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure *Heart* 2003;89:879-881.
 38. Lüers C, et al., Serial NT-proBNP measurements for risk stratification of patients with decompensated heart failure, *Herz*, 2010, Volume 35, Number 7, Page 488.
 39. Curbelo J, et al., Comparison between inferior vena cava ultrasound, lung ultrasound, bioelectric impedance analysis, and natriuretic peptides in chronic heart failure, *Current Medical Research and Opinion*, 2019, 35:4, 705-713.
 40. van Boven, N et al. "In search of an efficient strategy to monitor disease status of chronic heart failure outpatients: added value of blood biomarkers to clinical assessment." *Netherlands heart journal: monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* vol. 25,11 (2017): 634-642. doi:10.1007/s12471-017-1040-x.
 41. Berin R, et al., Single measurement of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide: the best predictor of long-term mortality in patients with chronic systolic heart failure. *Eur J Intern Med*. 2014 Jun;25(5):458-62.
 42. Fu, Shihui et al. "The predictive capacity and additional prognostic power of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in Chinese elderly with chronic heart failure." *Clinical interventions in aging* vol. 10 359-65. 27 Jan. 2015, doi:10.2147/CIA.S77417.
 43. Omland T, White HD. State of the art: Blood biomarkers for risk stratification in patients with stable ischemic heart disease. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):165-176.
 44. Blankenberg S, et al. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation*. 2006;114(3):201-208.
 45. Omland T. B-type natriuretic peptides: Prognostic markers in stable coronary artery disease. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2008;8(2):217-225.
 46. Kragelund C, et al., N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(7):666-675.
 47. Ndrepepa G, Braun S, Niemöller K, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina. *Circulation*. 2005;112(14):2102-2107.
 48. Schnabel R, Rupprecht HJ, Lackner KJ, et al. Analysis of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: Results from the AtheroGene study. *European Heart Journal*. 2005;26(3):241-249.
 49. Ruwald MH, Goetze JP, Bech J, et al. NT-proBNP independently predicts long-term mortality in patients admitted for coronary angiography. *Angiology*. 2014;65(1):31-36.
 50. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, et al. Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptides in Patients With Stable Coronary Artery Disease. The PEACE Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(3):205-214.
 51. Harutyunyan MJ, Mathiasen AB, Winkel P, et al. High-sensitivity C-reactive protein and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with stable coronary artery disease: a prognostic study within the CLARICOR trial. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2011;71(1):52-62.
 52. Mishra RK, Judson G, Christenson RH, DeFilippi C, Wu AHB, Whooley MA. The Association of Five-Year Changes in the Levels of N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) with Subsequent Heart Failure and Death in Patients with Stable Coronary Artery Disease: The Heart and Soul Study. *Cardiology (Switzerland)*. 2017;137(4):201-206.
 53. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AH, Schiller NB, Whooley MA. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. *JAMA*. 2007;297(2):169-176.
 54. CLSI. *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI document M29-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
 55. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
 56. Calam RR. Specimen Processing Separator Gels: An Update. *J Clin Immunoassay*. 11:86-90; 1988.
 57. CLSI. *Collection of Diagnostic Venous Blood Specimens. 7th ed*. CLSI standard GP41. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
 58. CLSI. *Tubes and Additives for Venous and Capillary Blood Specimen Collection; Approved Standard—Sixth Edition*. CLSI document GP39-A6. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
 59. Cauliez B., Guignery J., Marinier S., Mariau I., and Lavoinne A. Two-year stability of NT-proBNP in frozen samples using the Roche Elecsys system. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 318-319.
 60. Nowarzke, et al. Stability of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide after Storage Frozen for One Year and after Multiple Freeze-Thaw Cycles. *Clin Chem* 2003; 49: 1560-1562.
 61. CLSI. *Statistical Quality Control for Quantitative Measurements: Principles and Definitions; Approved Guideline - Fourth Edition*. CLSI guideline C24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
 62. CLSI. *Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd ed*. CLSI guideline EP07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
 63. Levinson SS. The Nature of Heterophilic Antibodies and Their Role in Immunoassay Interference. *J Clin Immunoassay*. 15:108-115; 1992.
 64. Elecsys Cobas e411 proBNP II assay [IFU package insert]. Mannheim, Germany: Roche Diagnostics; 2017.
 65. James L Januzzi, Annabel A Chen-Tournoux, Gordon Moe (2008). "Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide

NBNP2

VITROS[®]
Innovative Diagnostics

ИНСТРУКЦИЯ

- testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms", *Am J Cardiol* 2008;101 (3A): 29-38.
66. Roland van Kimmenade, *Yigal M. Pinto, and James L. Januzzi* (2008). "Importance and Interpretation of Intermediate (Gray Zone) Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic". *Am. J. Cardiol, Volume 101, Issue 3*, S39-S42.
67. Zweig MH, Campbell G. Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots: A Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine. *Clin Chem*. 1993;39(4):561-577.
68. Bamber D. The Area above the Ordinal Dominance Graph and the Area below the Receiver Operating Characteristic Graph. *Journal of Mathematical Psychology*. 1975;12:387-415.
69. Clopper CJ, Pearson ES. The use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case for the Binomial. *Biometrika*. 1934;26:404-413.
70. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 10: further nonparametric methods. *Critical Care*. 2004;8:196-199.
71. CLSI. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
72. CLSI. *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples. 3rd ed.* CLSI guideline EP09c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
73. Passing H, Bablok W. A New Biometrical Procedure of testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. *J. Clin Chem Biochem*. 21: 709-720, 1983.
74. CLSI. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition*. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.

Пояснение условных обозначений

Следующие символы могут быть использованы на этикетках продукта.

	Не использовать повторно		Верхний предел температуры		Диапазон
	Использовать до даты истечения срока годности (год-месяц-день)		Нижний предел температуры		Диапазон средних значений
	Код партии или номер партии		Ограничение температуры		Средняя точка
	Серийный номер		Ознакомьтесь с версией "n" инструкций по применению		Проверено
	Номер по каталогу или код продукта		Внимание! Инструкции по применению изменены		Заменяется
	Осторожно		Для использования в штативе 1 для картриджей с тест-чипами		Достаточно для "n" тестов
	Беречь от влаги (защитить от влаги/сырости)		Для использования в штативе 2 для картриджей с тест-чипами		Устройство медицинской диагностики в лабораторных условиях
	Производитель		Международная система единиц (СИ)		Der Grüne Punkt (зеленая точка) Производитель следует нормативным требованиям при использовании некоторых упаковочных материалов
	Дата производства		Условные единицы		Оцененное в лаборатории стандартное отклонение
	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе		Значение		Очень опасный для здоровья
	Коррозионный		Воспламеняющийся		Токсичный в водной или окружающей среде
	Опасный для здоровья		Очень токсичный		

ГАРАНТИИ

Орто-Клиникал Диагностика гарантирует, что изделие применимо для заявленного назначения. Все изделия готовы для использования до указанного срока годности и в случае соблюдения всех требований по хранению, транспортировке, целостности упаковки и процедуре использования, указанных в инструкции по применению.

NBNP2

Обзор изменений

УТИЛИЗАЦИЯ

Необходимо соблюдать осторожность при обращении с материалами, полученными из крови человека или животных.

Необходимо рассматривать все гемоматериалы, как потенциально инфицированные.

Утилизация отходов должна быть в соответствии с международными требованиями, федеральным и локальным законодательством.

Согласно СанПиН 2.1.7.2790-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами" изделие может быть отнесено к классу Б.

Обзор изменений:

Дата	ОБЗОР Изменений
20-08-2020	Добавлен раздел «Транспортировка» Добавлен раздел «Гарантии» Добавлен раздел « Утилизация» Добавлен адрес уполномоченного представителя производителя в РФ Добавлен номер регистрационного удостоверения Сделаны незначительные изменения в форматировании разделов и редактирование

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

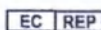
ООО Орто-Клиникал Диагностикас

143026, Россия, Московская область, г. Одинцово, деревня

Сколково, ул. Новая, дом 100, лит.А,А

Тел: +7 (499) 951-26-12

Регистрационное удостоверение в РФ:



Ortho-Clinical Diagnostics
1500 Boulevard Sebastien Brant
B.P. 30355
67411 Illkirch
CEDEX, France



Ortho-Clinical Diagnostics
Felindre Meadows
Pencoed
Bridgend
CF35 5PZ
United Kingdom (Великобритания)

Произведено по лицензии Roche Diagnostics US 5,786,163

VITROS является товарным знаком компании Орто-Клиникал Диагностикас. Упомянутые в данном документе торговые марки сторонних производителей принадлежат соответствующим владельцам.

© Ortho Clinical Diagnostics, 2019-2020.

Ortho Clinical Diagnostics

ИНСТРУКЦИЯ

NBNP2

VITROS Иммунодиагностические продукты Набор контролей VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Controls)

REF 684 4507

Назначение и состав изделия

Предназначается только для диагностики *in vitro*.

VITROS Иммунодиагностические продукты Набор контролей VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Controls) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS в составе

1. Контроль 1 – 1 флакон, 3,0 мл
2. Контроль 2 – 1 флакон, 3,0 мл
3. Контроль 3 – 1 флакон, 3,0 мл

Для подтверждения качества анализа при иммунодиагностическом количественном определении N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке и плазме человека (EDTA или гепарин) на анализаторах серии VITROS (VITROS ECI/ECIQ, VITROS 3600, VITROS 5600, VITROS XT7600).

Предупреждения и меры предосторожности

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Потенциально инфицированный материал

Обращайтесь с материалом как с источником инфекции.

Проявляйте осторожность, работая с материалами человеческого происхождения. Все образцы следует рассматривать, как потенциально инфицированные. Ни один метод тестирования не дает полной гарантии отсутствия вируса гепатита В, вируса гепатита С (ВГС), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ 1 и 2) или других возбудителей инфекций. Обращение, использование, хранение и утилизация твердых и жидких отходов от образцов и компонентов теста должны проводиться в соответствии с процедурами, определенными национальными руководствами и нормами в отношении техники безопасности при работе с биологически опасными материалами (например, документ CLSI M29).¹

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ!



Материалы в комплекте поставки

1 набор контролей уровней 1, 2 и 3 по 3,0 мл. Рекombинантный NT-proBNP в сыворотке человека/буферной матрице с ЭДТА и противомикробным средством*.
*0.00027% азида натрия

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Пипетка, контейнеры для образцов.

Контроли, хранение, подготовка и использование

Контроли	Условия хранения		Стабильность
Не открытый	В замороженном виде	≤ -20 °C	До истечения срока годности
Открытый	В охлажденном виде	2-8 °C	30 дней

* Наборы контролей VITROS NT-proBNP II поставляются в замороженном виде.

- Набор контролей VITROS NT-proBNP II предназначен для использования до истечения срока годности, указанного на коробке, при хранении и обращении в соответствии с указаниями. Не использовать после истечения срока годности.
- Разморозьте при температуре 15–30 °C и дайте отстояться как минимум 30 минут. Переверните 3 раза, чтобы обеспечить перемешивание перед использованием. Не встряхивать!
- После оттаивания хранить в оригинальных контейнерах. Не отбирайте меньшие аликвоты.
- Тщательно перемешайте контроли переворачиванием и нагрейте до 15–30 °C перед использованием.
- Храните контроли в оригинальных контейнерах с пробками, чтобы избежать загрязнения и испарения. Во избежание испарения ограничивайте время нахождения контролей в системе. См. инструкцию по эксплуатации системы.
- После использования как можно скорее верните реагент назад на хранение при температуре 2–8 °C.
- В систему необходимо ввести статистику базового уровня для контролей. См. инструкцию по эксплуатации системы.
- В систему следует ввести срок годности контролей. См. инструкцию по эксплуатации системы.

Транспортировка

Морозильник при –20°C.

Процедура тестирования

Загрузите контроль в систему путем внесения аликвоты в контейнер для образца (принимая во внимание объем, необходимый для проведения теста, и минимальный объем заполнения контейнера). Обрабатывайте таким же образом, что и образцы, согласно инструкции, прилагающейся к VITROS иммунодиагностическому продукту. Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете, и инструкции по применению калибратора.

Примечание. Не используйте продукт с видимыми повреждениями.

Дополнительную информацию о процедурах для контроля качества см. в инструкции по эксплуатации системы. Продукция и системы могут быть недоступны в некоторых странах.

Исходные статистические данные

Значения для конкретной серии см. в брошюре «Значения для контрольных образцов», поставляемой вместе с продуктом.

Ссылки

1. CLSI. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Fourth Edition*. CLSI document M29-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.

Пояснение условных обозначений

Следующие символы могут быть использованы на этикетках продукта.

	Не использовать повторно		Верхний предел температуры		Диапазон
	Использовать до даты истечения срока годности (год-месяц-день)		Нижний предел температуры		Диапазон средних значений
	Код партии или номер партии		Ограничение температуры		Средняя точка
	Серийный номер		Ознакомьтесь с версией "n" инструкций по применению		Проверено
	Номер по каталогу или код продукта		Внимание! Инструкции по применению изменены		Заменяется
	Осторожно		Для использования в штативе 1 для картриджей с тест-чипами		Достаточно для "n" тестов
	Беречь от влаги (защитить от влаги/сырости)		Для использования в штативе 2 для картриджей с тест-чипами		Устройство медицинской диагностики в лабораторных условиях
	Производитель		Международная система единиц (СИ)		Der Grüne Punkt (зеленая точка). Производитель следует нормативным требованиям при использовании некоторых упаковочных материалов
	Дата производства		Условные единицы		Оцененное в лаборатории стандартное отклонение
	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе		Значение		Очень опасный для здоровья
	Коррозионный		Воспламеняющийся		Токсичный в водной или окружающей среде
	Опасный для здоровья		Очень токсичный		

ГАРАНТИИ

Орто-Клиникал Диагностикс гарантирует, что изделие применимо для заявленного назначения. Все изделия готовы для использования до указанного срока годности и в случае соблюдения всех требований по хранению, транспортировке, целостности упаковки и процедуре использования, указанных в инструкции по применению.

NBNP2

VITROS[®]
Immuno-Diagnostics

ИНСТРУКЦИЯ

Обзор изменений

УТИЛИЗАЦИЯ

Необходимо соблюдать осторожность при обращении с материалами, полученными из крови человека или животных.

Необходимо рассматривать все гемоматериалы, как потенциально инфицированные.

Утилизация отходов должна быть в соответствии с международными требованиями, федеральным и локальным законодательством.

Согласно СанПиН 2.1.7.2790-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами" изделие может быть отнесено к классу Б.

Обзор изменений:

Дата	ОБЗОР Изменений
20-08-2020	Добавлен раздел «Транспортировка» Добавлен раздел «Гарантии» Добавлен раздел «Утилизация» Добавлен адрес уполномоченного представителя производителя в РФ Добавлен номер регистрационного удостоверения Сделаны незначительные изменения в форматировании разделов и редактирование

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

ООО Орто-Клиникал Диагностика

143026, Россия, Московская область, г. Одинцово,

деревня Сколково, ул. Новая, дом 100, лит.А,А

Тел: +7 (499) 951-26-12

Регистрационное удостоверение в РФ:

Условия поставки: все поставки осуществляются в соответствии со стандартными условиями компании Ortho-Clinical Diagnostics или ее дистрибьюторов. Условия всегда можно запросить для ознакомления.



EC REP



Ortho-Clinical Diagnostics 1500
Boulevard Sebastien Brant B.P.
30355
67411 Illkirch
CEDEX, France

Ortho-Clinical Diagnostics
Felindre Meadows
Pencoed
Bridgend
CF35 5PZ
United Kingdom
(Великобритания)

VITROS является товарным знаком компании Орто-Клиникал Диагностика
© Ortho Clinical Diagnostics, 2019.

Ortho Clinical Diagnostics

Я, ФИЛЛИП ДЖОНС, Виндзор Хаус, Виктория Стрит, Виндзор, Беркшир, Англия, нотариус, в силу закона уполномоченный на совершение нотариальных действий,

НАСТОЯЩИМ ПОДТВЕРЖДАЮ И СВИДЕТЕЛЬСТВУЮ:

что у меня нет каких-либо оснований подвергать сомнению подлинность прилагаемого документа, а именно «ЭКСПЛУАТАЦИОННАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ» от 26 ноября 2020 года, подписанного от имени и по поручению компании «Орто-Клиникал Диагностикс» (Ortho-Clinical Diagnostics) Джейсоном Шихи, старшим сотрудником отдела нормативно-правового регулирования.

В ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ВЫШЕИЗЛОЖЕННОГО я скрепляю настоящий документ своей подписью и должностной печатью в вышеуказанном г. Виндзоре, сегодня, в понедельник, 30 ноября 2020 года.

<подписано>
ФИЛЛИП ДЖОНС
Нотариус

44 (0) 1753 851 591

Пожизненная лицензия

Прошито и скреплено печатью нотариуса:
<Круглая рельефная печать нотариуса:
ФИЛЛИП ХОВАРД ДЖОНС; НОТАРИУС; АНГЛИЯ>

Регулируется канцелярией суда архиепископа Кентерберийского

<Надпись от руки: 26 ноября 2020 года>

<подписано>

Старший сотрудник отдела нормативно-правового регулирования

<Штамп: Орто-Клиникал Диагностикс;
Пенкюд, Великобритания>

2020

Перевод данного текста выполнен переводчиком Краплиным Денисом Александровичем

ПОДПИСЬ

Российская Федерация

Город Москва.

Тринадцатого января две тысячи двадцать первого года.

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Краплина Дениса Александровича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 4-1115

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.

Л.В. Дейнеко

ПОДПИСЬ

ГЕРБОВАЯ ПЕЧАТЬ
НОТАРИУСА

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 21 лист(-а,-ов).

Л.В. Дейнеко

ПОДПИСЬ

ГЕРБОВАЯ ПЕЧАТЬ
НОТАРИУСА

Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью 21 лист(-а,-ов)

Российская Федерация
Город Москва

Тринадцатого января две тысячи двадцать первого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021-

Уплачено за совершение нотариального действия:

Л.В. Дейнеко

Прошито в количестве 22 листов

«22» января 2021 года

Директор направления "Клинические исследования"

ООО «ИНВИТРО»

Я. Э. Новикова

КОПИЯ

I, PHILLIP JONES, of Windsor House, Victoria Street, Windsor,
Berkshire, England, Notary Public duly admitted and sworn,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

That I have no reason to doubt the authenticity of the document
hereunto annexed namely Approved, dated 26th November 2020 and
signed on behalf of Ortho-Clinical Diagnostics, by Jason Sheehy, Senior
RA Associate.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and
affixed my Seal of Office, in the Town of Windsor aforesaid, this day
Monday, 30th November 2020.



PHILLIP JONES
Notary Public

+44 (0) 1753 851 591

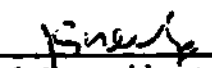
My Commission expires on death

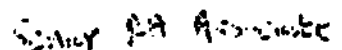
Regulated by the Faculty Office of the Archbishop of Canterbury

«УТВЕРЖДЕНО»/ «APPROVED»

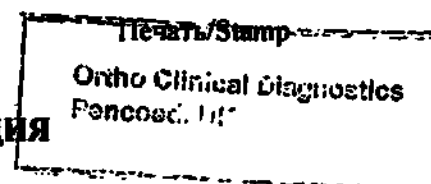
Орто-Клиникал Диагностика
Фелиндр Медоуз, Пенкоед, Бридженд, CF35 5PZ
Великобритания
(Ortho-Clinical Diagnostics,
Felindre Meadows, Pencoeed, Bridgend, CF35 5PZ,
United Kingdom)

Дата/Date: 26 Nov 2020

 ФИО/Name
(подпись/signature)

 Должность/Position

ЭКСПЛУАТАЦИОННАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ
на медицинские изделия:



Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете (VITROS NT-proBNP II Reagent Pack) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS.

Набор калибраторов VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при иммунодиагностическом определении N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции в составе

Набор контролей VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Controls) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS в составе

Производитель:

Орто-Клиникал Диагностика, Фелиндр Медоуз, Пенкоед, Бридженд, CF35 5PZ, Великобритания
(Ortho-Clinical Diagnostics, Felindre Meadows, Pencoeed, Bridgend, CF35 5PZ, United Kingdom)

I. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1. Наименование медицинского изделия:

Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете (VITROS NT-proBNP II Reagent Pack) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS.

Набор калибраторов VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при иммунодиагностическом определении N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции в составе

1. Калибратор 1 - 1 флакон, 2,0 мл
2. Калибратор 2 - 1 флакон, 2,0 мл
3. Калибратор 3 - 1 флакон, 2,0 мл
4. Калибровочная карта - 1 шт.
5. Протокол карта - 1 шт.
6. Этикетки со штрих-кодом калибраторов - по 8 шт на каждый уровень калибратора

Набор контролей VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Controls) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS в составе

1. Контроль 1 - 1 флакон, 3,0 мл
2. Контроль 2 - 1 флакон, 3,0 мл
3. Контроль 3 - 1 флакон, 3,0 мл

Короткие названия, которые будут использоваться далее по тексту:

Название	Короткое название
Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете (VITROS NT-proBNP II Reagent Pack) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS	Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете VITROS NT-proBNP II Reagent Pack
Набор калибраторов VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при иммунодиагностическом определении N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции в составе	Набор калибраторов VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Calibrators)
Набор контролей VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Controls) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS в составе	Набор контролей VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Controls)

Название теста	VITROS NT-proBNP II
----------------	---------------------

Аббревиатура производителя для данного теста: NBNP2

2. Название и адрес производителя

**Орто-Клиникал Диагностикс, Фелиндр Медоуз, Пенкюд, Бридженд, CF35 5PZ, Великобритания
(Ortho-Clinical Diagnostics, Felindre Meadows, Pencoed, Bridgend, CF35 5PZ, United Kingdom)**

II. Инструкции

См. Приложение

Инструкции (Instruction for Use)

- инструкции на

Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете (VITROS NT-proBNP II Reagent Pack) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS.

Набор калибраторов VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при иммунодиагностическом определении N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции в составе

Набор контролей VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Controls) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS в составе

ИНСТРУКЦИЯ

NBNP2

VITROS Иммунодиагностические продукты
Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете
(VITROS NT-proBNP II Reagent Pack)

REF 684 4452

VITROS Иммунодиагностические продукты
Набор калибраторов VITROS NT-proBNP II
(VITROS NT-proBNP II Calibrators)

REF 684 4453

Назначение и состав изделия

Только для диагностики *in vitro*.

VITROS Иммунодиагностические продукты Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете (VITROS NT-proBNP II Reagent Pack) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS.

Для количественного определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке и плазме человека (EDTA или гепарин) на анализаторах серии VITROS (VITROS ECi/ECiQ, VITROS 3600, VITROS 5600, VITROS XT 7600) для диагностики сердечной недостаточности и для стратификации риска острого коронарного синдрома и сердечной недостаточности.

Тест также показан в качестве вспомогательного средства при оценке повышенного риска сердечно-сосудистых нарушений и смертности у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца. Тест также можно использовать для оценки тяжести сердечной недостаточности у пациентов с диагнозом сердечной недостаточности.

VITROS Иммунодиагностические продукты Набор калибраторов VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Calibrators) для калибровки анализаторов серии VITROS при иммунодиагностическом определении N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции в составе

1. Калибратор 1 - 1 флакон, 2,0 мл
2. Калибратор 2 - 1 флакон, 2,0 мл
3. Калибратор 3 - 1 флакон, 2,0 мл
4. Калибровочная карта - 1 шт.
5. Протокол карта - 1 шт.
6. Этикетки со штрих-кодом калибраторов - по 8 шт на каждый уровень калибратора

Для калибровки анализаторов серии VITROS (VITROS ECi/ECiQ, VITROS 3600, VITROS 5600, VITROS XT7600) при количественном определении N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке и плазме человека (с EDTA или гепарином).

Обзор и описание теста

Биохимические характеристики N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида.

N-концевые фрагменты мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и натрийуретические пептиды (NP) B-типа (BNP) являются частью сердечно-сосудистой эндокринной системы. Оба высвобождаются в течение нескольких минут после синтеза, в эквивалентных количествах, после стресса в стенке левого желудочка (ЛЖ).^{1,2} Индукция гена *bnp* ведет к продуцированию прогормона proBNP₁₋₁₀₀, который расщепляется протеазами на биологически активный пептид, состоящий из 32 аминокислот, (BNP) и биологически инертный пептид, состоящий из 76-аминокислот (NT-proBNP). Все три пептида (proBNP, BNP и NT-proBNP) циркулируют в организме человека.^{2,3} BNP вызывает натрийурез, диурез и вазодилатацию путем активации рецепторов клеточной поверхности белка, расположенных в почках, кровеносных сосудах и сердце. Кроме того, BNP противодействует активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и уменьшает сердечно-сосудистый фиброз. В целом, эти эффекты проявляются совместно, чтобы компенсировать и минимизировать последствия сердечной недостаточности (СН).^{4,5} BNP и NT-proBNP выводятся пассивно многими органами и в равной степени с помощью фильтрации почками.^{1,5,6} Кроме того, BNP активно выводится из циркулирующей крови посредством связывания с рецептором и ферментативного расщепления (например, неприлизином)^{5,7}; учитывая различия в механизмах клиренса, BNP имеет значительно более короткий период полувыведения (~ 20 минут), чем NT-proBNP (60–120 минут).⁸ У здоровых взрослых людей концентрации BNP и NT-proBNP в циркулирующей крови низкие, а у женщин, как правило, концентрации NP несколько выше, чем у мужчин. В случаях острой декомпенсации СН (ОДСН) концентрации NP обычно значительно увеличиваются, а различия, связанные с полом, становятся менее важными.

² У пациентов с хронической и симптоматической СН уровни BNP и NT-proBNP изменяются сходным образом в зависимости от возраста, фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ) и диаметра ЛЖ.⁹

Клинические состояния, не связанные с сердечной недостаточностью, которые могут влиять на уровни NP.

Хотя напряжение стенки при дисфункции ЛЖ является основным фактором, вызывающим высвобождение натрийуретических пептидов, повышение уровней BNP или NT-proBNP могут вызывать некоторые другие состояния, такие как нарушения функции клапанов, аритмии, заболевания перикарда, острый коронарный синдром, болезнь сердечной мышцы, эмболия легочной артерии, легочная гипертензия, сепсис, инсульт, кардиотоксические препараты и нарушение функции почек. К состояниям, связанным со снижением NP, относятся ожирение, острый

отек легких, тампонада сердца и констриктивный перикардит. Следовательно, уровни NT-proBNP (и BNP) следует интерпретировать в клиническом контексте.²

Терминология и определение сердечной недостаточности.

СН — это клинический синдром, характеризующийся типичными симптомами (например, одышка, отек лодыжек и усталость), которые могут сопровождаться другими признаками (например, повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких и периферические отеки). Она вызвана структурными и/или функциональными нарушениями со стороны сердца, приводящими к снижению сердечного выброса и/или повышенному внутрисердечному давлению в покое или при напряжении.

В зависимости от течения и симптомов различают острую ("de novo"), острую декомпенсированную (когда усугубляется хроническая стабильная СН) или хроническую стабильную СН.¹⁰ До того как клинические симптомы станут очевидными, у пациентов могут наблюдаться бессимптомные структурные или функциональные нарушения со стороны сердца (систолическая или диастолическая дисфункция ЛЖ), связанные с повышенным риском возникновения симптоматической СН и смертности.^{10–12, 13} Распространенность бессимптомной дисфункции ЛЖ колеблется в пределах от 6 % до 21 % и увеличивается с возрастом.^{13–15}

Функциональная способность сердца оценивается по фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ); СН охватывает пациентов со сходными клиническими признаками и симптомами и широким диапазоном показателей ФВЛЖ: ≥ 50 % [СН с сохраненной ФВ (СНсФВ)], 40 %–49 % [СН с умеренно сниженной ФВ (СНусФВ)] и < 40 % [СН со сниженной ФВ (СНнФВ)].¹⁰

Тяжесть сердечной недостаточности.

Дополнительная информация, касающаяся наличия и тяжести сердечной недостаточности, предоставляется в зависимости от стадии СН (A–D) согласно классификации ACCF/AHA, которая характеризует структурные изменения, и согласно более субъективной, но широко используемой функциональной классификации NYHA (I–IV), которая фокусируется на тяжести симптомов.^{14, 17} Продemonстрировано, что повышение уровней NT-proBNP коррелирует с увеличением тяжести СН.^{18, 19}

Анализ на NT-proBNP для содействия в диагностике.

Клиническая ценность анализа на NT-proBNP для содействия в диагностике или исключении СН в неотложных или других ситуациях была установлена в многочисленных исследованиях и привела к рекомендациям по использованию его в клинической практике.^{10, 14, 20} Исследование N-концевого фрагмента Pro-BNP при одышке в отделении неотложной помощи (N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department, PRIDE) продемонстрировало, что повышенный уровень NT-proBNP в значительной степени предсказывал диагноз СН и имел преимущество перед клинической оценкой в случае использования этого анализа в сочетании с клинической оценкой для выявления или исключения СН.¹⁶ Исследования ICON (International Collaborative on NT-proBNP, международное сотрудничество по NT-proBNP) и ICON-RELOADED дополнительно улучшили диагностическую точность за счет проверки предельных уровней NT-proBNP при стратификации по возрасту, и был сделан вывод, что в неотложных ситуациях пороговое значение < 300 пг/мл с высокой отрицательной прогностической значимостью (ОПЗ) исключает СН.^{18, 21} В ситуациях, которые не относятся к неотложным, определение NT-proBNP может быть полезным для установления, являются ли новые симптомы следствием сердечной недостаточности, и при оценке необходимости дальнейшего кардиологического обследования у пациентов с повышенными уровнями этого показателя.^{22–26} Было установлено, что пороговое значение NT-proBNP 125 пг/мл имеет высокую чувствительность и ОПЗ.^{23, 24, 25} Таким образом, согласно рекомендациям, указанным в руководстве, после клинической оценки можно использовать определение концентраций NT-proBNP в качестве первоначального диагностического анализа у пациентов с риском возникновения СН или с подозрением на СН, а также для постановки диагноза и лечения пациентов.^{10, 20} Пациенты с уровнями NT-proBNP ниже указанного порогового значения (300 пг/мл в неотложных ситуациях и 125 пг/мл в других ситуациях) вряд ли имеют СН.¹⁰

Анализ на NT-proBNP для стратификации риска.

Продemonстрировано, что повышенные уровни NT-proBNP, когда это не связано с сердечной недостаточностью, отражают функциональный статус сердечно-сосудистой системы и представляют собой бесценный инструмент для стратификации риска.²⁰ Прогностическая информация, получаемая на основании определения натрийуретического пептида при остром коронарном синдроме (ОКС), объясняется связью между степенью повреждения миокарда, последующей желудочковой дисфункцией и повышенными концентрациями этих пептидов в кровотоке. Ишемия миокарда также может вызывать увеличение образования сердечных натрийуретических пептидов из-за нарушения расслабления желудочков, что может стать стимулом для синтеза и высвобождения NT-proBNP.²⁷ Многочисленные исследования продемонстрировали, что NT-proBNP имеет кумулятивную прогностическую ценность для стандартных подходов оценки риска, независимо от изменчивости пороговых уровней NT-proBNP, моделей прогнозирования риска и продолжительности последующего наблюдения.^{20, 28–35} Пациенты с ОКС и уровнями NT-proBNP выше определенных пороговых значений (то есть, 500 пг/мл²⁶ или выше) имеют более высокую частоту случаев смерти и/или сердечно-сосудистых явлений.^{20–35} В исследовании GUSTO IV повышение уровня NT-proBNP у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST было сильным предиктором долгосрочной смертности, как самостоятельно, так и при использовании его в сочетании с другими биомаркерами (клиренс креатинина, сердечный тропонин): 1-годовая смертность увеличилась с 0,4 % у пациентов с уровнями NT-proBNP

≤ 98 нг/л до 27,1 %, когда уровни превышали 4634 нг/л.³⁵

Опубликованные исследования и текущие рекомендации показывают, что определение NT-proBNP также полезно для предсказания прогноза у пациентов с СН.^{19, 20, 37–42} Медиана уровня NT-proBNP 2994 пг/мл была предиктором смерти и суммарного балла смертности или повторных госпитализаций в связи с ухудшением СН.³⁷ В исследовании ICON пороговое значение NT-proBNP > 5180 пг/мл у пациентов с острой СН предсказало 76-дневную смертность с отношением шансов (ОШ) 5,2 (95 % ДИ = 2,2–8,1).¹⁹ Продemonстрировано, что NT-proBNP является значимым маркером 30-дневной смертности у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью. По сравнению с единичными показателями исходного уровня, серийные измерения уровней NT-proBNP в плазме в течение 12 часов после госпитализации могут использоваться для повышения прогностической ценности NT-proBNP для раннего выявления пациентов с высоким риском смерти.³⁸

У пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) продемонстрировано, что NT-proBNP является сильным и независимым прогностическим маркером, связанным с частотой возникновения сердечно-сосудистых явлений и смерти.^{43–53} В то время как распределение значений концентрации отличалось в зависимости от исследования, исходные значения NT-proBNP^{43–51, 53} или изменения уровней NT-proBNP в течение 5 лет⁵² были значительно выше у пациентов с сердечно-сосудистыми явлениями и/или смертью по сравнению с пациентами без таких явлений.

Принципы метода

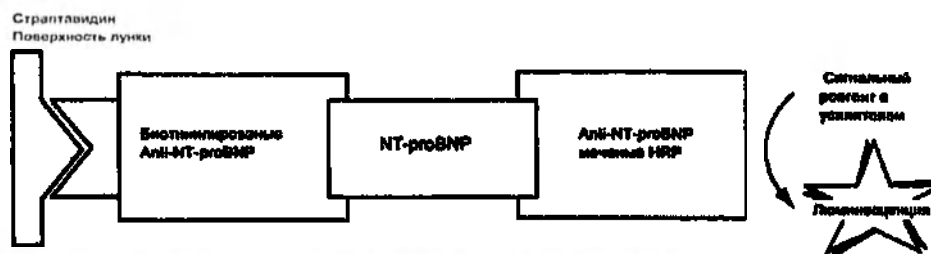
В тесте VITROS NT-proBNP II используется одноэтапная методика количественного иммунологического анализа с образованием мостика. Лунку извлекают из упаковки, и образец, полученный у пациента, помещают в лунку, покрытую антителами. Затем реагент для анализа NT-proBNP II и реагент NT-proBNP II HRP вносят в лунку с образцом, полученным у пациента. NT-proBNP, присутствующий в образце, связывается с конъюгатом антител, меченых пероксидазой хрена, который захватывается биотинилированным антителом к NT-proBNP, связанным с микролунками, покрытыми стрептавидином. Лунка инкубируется в течение 8 минут, после чего несвязанные вещества удаляются с помощью промывки.

Количество конъюгата, меченного пероксидазой хрена, измеряется с помощью люминесцентной реакции. В лунку добавляется содержащий реагент люминогенный субстрат (производное люминола и перекислотная соль) и средство для переноса электронов. Пероксидаза хрена в связанном конъюгате катализирует окисление производного люминола, продуцируя свет. Средство для переноса электронов (замещенный ацетанилид) повышает уровень выработанного света и продлевает его излучение. Световые сигналы считываются системой. Количество пероксидазы хрена в связанном конъюгате прямо пропорционально концентрации присутствующего NT-proBNP.

Тип теста	Система*	Время инкубации	Время до выдачи первого результата	Температура теста	Объем образца для реакции
Количественный иммуноанализ	ECi/ECiQ, 3600, 5600/XT 7600	8 минут	15 минут	37 °C	40 мкл

* Продукция и системы могут быть недоступны в некоторых странах.

Схема реакции



Предупреждения и меры предосторожности

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Потенциально инфицированный материал

Проявляйте осторожность, работая с материалами человеческого происхождения. Все образцы следует рассматривать, как потенциально инфицированные. Ни один метод тестирования не дает полной гарантии отсутствия вируса гепатита В, вируса гепатита С (ВГС), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ 1 и 2) или других возбудителей инфекций. Обращение, использование, хранение и утилизация твердых и жидких отходов от образцов и компонентов теста должны проводиться в соответствии с процедурами, определенными национальными руководствами и нормами в отношении техники безопасности при работе с биологически опасными материалами (например, документ CLSI M29).⁵⁴

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Содержит ProClin 300 (CAS 55965-84-9) ⁶⁵ и ProClin 950 (CAS 2682-20-4)

Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете содержит 0,5 % ProClin 950, а Набор калибраторов VITROS NT-proBNP II содержат 1 % ProClin 300. H317: может вызывать аллергическую кожную реакцию. P280: пользоваться защитными перчатками. P302 + P352: ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ промыть большим количеством воды с мылом. P333 + P313: в случае появления раздражения кожи или сыпи обратиться к врачу. P363: постирать загрязненную одежду перед последующим использованием. Паспорта безопасности и контактные данные компании Ortho см. на веб-сайте www.Orthoclinicaldiagnostics.com.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ



Реагенты

Содержимое упаковки реагентов

1 упаковка реагентов содержит:

- 100 покрытых лунок (мышинные моноклональные антитела к NT-proBNP, 1 мкг/мл);
 - 8,7 мл реагента для анализа (буфер с овечьей сывороткой бычьим гамма-глобулином, альбумином бычьей сыворотки и противомикробным средством*);
 - 8,7 мл конъюгированного реагента (моноклональное овечье антитело к NT-proBNP, меченное пероксидазой хрена, 1 мкг/мл в буфере с альбумином бычьей сыворотки и противомикробным средством*).
- *0,5% Проклин 950 (Proclin 950)

Правила обращения с упаковкой Реагентов

- Упаковка реагентов поставляется в готовом для использования виде.
- Упаковка реагентов содержит гомогенные жидкие реагенты, которые не требуют встряхивания или перемешивания перед загрузкой в систему.
- Обращайтесь с упаковками реагентов с осторожностью. Избегайте следующего:
 - образования конденсата на упаковке;
 - вспенивания реагентов;
 - встряхивания упаковки.

Хранение и подготовка упаковки реагентов

Реагент	Условия хранения	Стабильность
Не открытый	В охлажденном виде 2–8 °C	До истечения срока годности
Открытый	В системе Система включена	≤8 недель
Открытый	В охлажденном виде 2–8 °C	≤8 недель

- Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете предназначены для использования до истечения срока годности, указанного на коробке, при хранении и обращении в соответствии с указаниями. Не использовать после истечения срока годности.
- Не замораживать невскрытые упаковки реагентов.
- Загружайте упаковки реагентов непосредственно из холодильника, чтобы свести к минимуму образование конденсата.
- Вскрытые упаковки реагентов чувствительны к воздействию влаги и влажности. Храните вскрытые охлажденные упаковки реагентов в запечатанном контейнере для хранения упаковок реагентов для иммунодиагностических продуктов VITROS с сухим влагопоглотителем.

Содержимое калибратора

- 1 набор калибраторов VITROS NT-proBNP II 1, 2 и 3 (рекомбинантный NT-proBNP в буфере с альбумином бычьей сыворотки и противомикробным средством*, 2,0 мл; номинальные значения: 0; 450; 20 000 пг/мл.)
 - Калибровочная карта – 1 шт.
 - Протокол карта – 1 шт.
 - Этикетки со штрих-кодом калибраторов – по 8 шт на каждый уровень калибратора
- *1 % Проклин 300 (ProClin 300).

Правила обращения с Калибратором

- Используйте только с упаковками реагентов с тем же номером серии. Тщательно перемешайте, переворачивая, и нагрейте до 15–30 °C перед использованием. Каждый набор содержит достаточное количество реагента для проведения по меньшей мере 8 калибровок.
- Храните калибраторы в контейнерах с пробками, чтобы избежать загрязнения и испарения. Во избежание испарения ограничивайте время нахождения калибраторов в системе. См. инструкцию по эксплуатации системы. После использования как можно быстрее верните калибраторы к температуре 2–8 °C или загрузите объем, достаточный только для однократного определения.

Хранение и подготовка калибратора

Калибратор	Условия хранения	Стабильность
Не открытый	В охлажденном виде 2–8 °C	До истечения срока годности
Открытый	В охлажденном виде 2–8 °C	≤13 недель

- Калибраторы VITROS NT-proBNP II поставляются в готовом виде.
- Калибраторы VITROS NT-proBNP II предназначены для использования до истечения срока годности, указанного на коробке, при хранении и обращении в соответствии с указаниями. Не использовать после истечения срока годности.
- Тест VITROS NT-proBNP II использует 40 мкл калибратора для каждого определения. Калибраторы VITROS NT-proBNP II могут использоваться непосредственно в иммунодиагностических и интегрированных системах VITROS. В качестве альтернативы внесите аликвоту каждого калибратора в контейнер для образца (принимая во внимание минимальный объем заполнения контейнера), на который можно приклеить предоставленную этикетку со штрих-кодом. Подробную информацию о минимальном объеме заполнения чашек или контейнеров для образцов см. в инструкции по эксплуатации системы.

Транспортировка

Реагенты и калибраторы: Холодильник 2–8 °C при относительной влажности от 20 до 80%.

Сбор, подготовка и хранение образцов

Подготовка пациента

Особая подготовка пациента не требуется.

Рекомендуемые образцы

- Сыворотка
- Плазма (K₂ ЭДТА и литиевый гепарин)

Нерекомендуемые образцы

Никаких ограничений, связанных с образцом, не выявлено. См. раздел «Ограничения процедуры».

Особые меры предосторожности

ВАЖНО!

Сообщалось, что некоторые устройства для сбора образцов влияют на другие анализируемые вещества и тесты.⁵⁶ Из-за многообразия доступных устройств для сбора образцов компания Ortho Clinical Diagnostics не может дать окончательное определение производительности своих продуктов с этими устройствами. Убедитесь, что используемые устройства для сбора совместимы с данным тестом.

Сбор и подготовка образцов

- Проведите сбор образцов с использованием стандартных процедур.^{57,58}
- Образцы следует тщательно отделить от любого клеточного материала. Несоблюдение этого требования может привести к ошибочному результату.
- Тщательно перемешайте образцы, переворачивая, и нагрейте до 15–30 °C перед использованием.
- Тест VITROS NT-proBNP II использует 40 мкл образцов для каждого определения. Сюда не учтен минимальный объем заполнения выбранного контейнера для образцов. Подробную информацию о минимальном объеме заполнения чашек или контейнеров для образцов см. в инструкции по эксплуатации системы.

Правила обращения и условия хранения

- Храните образцы в контейнерах с пробками, чтобы избежать загрязнения и испарения.
- Чтобы избежать перекрестного загрязнения образцов пациентов, следуйте процедурам, утвержденным в вашей лаборатории.

- Необходимо ограничить время пребывания образцов в системе перед проведением анализа, чтобы избежать испарения. См. инструкцию по эксплуатации системы.
- После использования как можно быстрее вернитесь к температуре 2–8 °C или загрузите достаточный объем для однократного определения.
- Образцы сыворотки и плазмы можно хранить до 4 дней при температуре 20–25 °C, до 4 дней при температуре 2–8 °C или 12 месяцев при температуре ≤ -20 °C ^{59, 60}.
- Избегайте повторного замораживания/оттаивания.

Процедура тестирования

Материалы в комплекте поставки

- VITROS Иммунодиагностические продукты Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете
- VITROS Иммунодиагностические продукты Набор Калибраторов VITROS NT-proBNP II

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

- VITROS Иммунодиагностические продукты Упаковка с сигнальным реактивом
- VITROS Иммунодиагностические продукты Универсальный промывающий реактив
- VITROS Иммунодиагностические продукты Разбавитель В пробы высокой концентрации
- Материалы для контроля качества.
- VITROS Иммунодиагностические продукты, Бокс для хранения реагентов с влагопоглотителем (дополнительно)

Инструкции по эксплуатации

Регулярно осуществляйте переучет с целью контроля реагентов и обеспечения достаточного количества сигнального реагента VITROS, универсального промывающего реагента VITROS и серий откалиброванных реагентов для запланированных работ. При проведении панелей тестов на одном образце убедитесь, что объема образца достаточно для запрошенных тестов.

Подробную информацию см. в инструкции по эксплуатации системы.

Примечание.

Не используйте продукт с видимыми повреждениями.

Разбавление образцов

Образцы сыворотки или плазмы (с ЭДТА или гепарином) с концентрацией выше диапазона измерения перед тестом могут автоматически разводиться в иммунодиагностических системах VITROS и интегрированных системах VITROS до 10 раз (на 1 часть образца приходится 9 частей разбавителя) при помощи упаковки реагентов для разбавителя В VITROS пробы высокой концентрации. См. инструкцию по применению VITROS Разбавителя В пробы высокой концентрации.

Название анализа по умолчанию

В отчетах пациента тесту по умолчанию присваивается название NT-proBNP II. В меню выбора теста и лабораторных отчетах тест по умолчанию имеет короткое наименование NBNP2. При необходимости эти настройки по умолчанию можно изменить. Подробную информацию см. в инструкции по эксплуатации системы.

Калибровка

Процедура калибровки

- Калибровка осуществляется для каждой серии отдельно; упаковки реагентов и калибратор связаны по номеру серии. Упаковки реагентов из одной серии могут использоваться для одной калибровки.
- Главную калибровку (построение дозозависимой кривой, охватывающей весь диапазон калибровки) проводят для каждой новой серии реагентов. Концентрации соответствующей серии калибраторов определяют по результатам главной калибровки.
- Убедитесь, что для каждой новой серии реагентов в системе доступна главная калибровка.
- Обработайте калибраторы таким же образом, как и образцы. Если используются этикетки со штрих-кодами, нет необходимости в программировании калибровки; загрузите калибраторы в произвольном порядке, калибровка начнется автоматически.
- При обработке калибраторов сигнал, ожидаемый для каждого калибратора, сравнивается с фактическим полученным сигналом. Затем меняют масштаб главной калибровки, чтобы продемонстрировать разницу между фактическими и ожидаемыми сигналами. Правильность этой калибровочной кривой оценивается по нескольким параметрам качества, и если кривая приемлема, она сохраняется для использования с любой упаковкой реагентов из этой серии.

- Качество калибровки невозможно полностью описать одним параметром. Отчет о калибровке следует использовать вместе с допустимыми контрольными значениями, чтобы определить действительность калибровки.
- Повторная калибровка необходима после предварительного определения интервала калибровки или при загрузке другой серии реагентов.
- Результаты калибровки оцениваются по нескольким параметрам качества. Несоответствие любого из определенных диапазонов параметров качества будет закодировано в отчете о калибровке. Действия, которые необходимо предпринять после неудачной калибровки, см. в инструкции по эксплуатации системы.

Подробные инструкции по процессу калибровки см. в инструкции по эксплуатации системы.

Когда необходима калибровка

- Производите калибровку при изменении серии упаковки реагентов и калибратора.
- Производите калибровку каждые 70 дней.
- Проводите после указанных процедур технического обслуживания.
- Если результаты контроля качества постоянно выходят за пределы допустимого диапазона.

Дополнительную информацию о времени калибровки см. в инструкции по эксплуатации системы.

Прослеживаемость калибровки

Калибровка теста VITROS NT-proBNP II имеет прослеживаемую связь с внутренними эталонными калибраторами, которым было присвоено значение, коррелирующее с другим имеющимся в продаже тестом.

Калибровочная модель

Для построения кривой главной калибровки используется модифицированная функция логистической кривой с четырьмя параметрами. В процессе калибровки кривая главной калибровки масштабируется, чтобы получить правильную кривую, которая сохраняется для иммунодиагностических систем и интегрированных систем VITROS.

Диапазон (регистрируемый) измерения

Система	Диапазон (регистрируемый) измерения
ESI/ECIQ, 3600, 5600, XT 7600	20,0–30 000 пг/мл (2,36–3540 пмоль/л)

Контроль качества

Выбор материала для контроля качества

В VITROS Иммунодиагностических системах и VITROS Интегрированных системах рекомендуется использовать контрольные образцы, содержащие подходящие уровни NT-proBNP. Производительность доступных в продаже жидких контролей необходимо оценивать на совместимость с данным тестом до использования для контроля качества.

Контрольные материалы могут демонстрировать различия в сравнении с другими методами определения NT-proBNP, если они содержат высокие концентрации консервантов, стабилизаторов или других нефизиологических добавок, либо если они иным образом отличаются от настоящей матрицы образца человека. Надлежащий диапазон значений контроля качества необходимо установить для всех материалов для контроля качества, используемых с тестом VITROS NT-proBNP II.

Рекомендации по процедуре контроля качества

- Хорошей лабораторной практикой является проведения контроля качества для проверки эффективности теста.
- Выберите уровни контроля, которые проверяют клинически значимые концентрации.
- Чтобы проверить производительность системы, проанализируйте контрольные материалы:
 - после калибровки;
 - если система выключена в течение более чем 2 часов;
 - после перезагрузки упаковок реагентов, которые были удалены из отделения для подачи MicroWell и сохранены для последующего использования;
 - в соответствии с местными нормативами или по меньшей мере один раз каждый день, когда проводится тест;
 - после проведения указанных процедур технического обслуживания.

Если в соответствии с процедурами контроля качества, утвержденными в вашей лаборатории, требуется более частое использование контролей, следуйте этим процедурам.

- Анализировать материалы для контроля качества таким же образом, как и образцы пациентов.
- Если результаты контроля выходят за пределы Вашего допустимого диапазона, причину необходимо исследовать до принятия решения о сообщении результатов пациента.

- Общие рекомендации относительно контроля качества см. в опубликованных руководствах.⁶⁵
Более подробную информацию см. в инструкции по эксплуатации системы.

Подготовка и хранение материала для контроля качества

Информацию о подготовке, хранении и стабильности см. в документации производителя о продукте.

Результаты

Результаты рассчитываются автоматически с помощью иммунодиагностических и интегрированных систем VITROS.

Единицы измерения и их преобразование

Условные	Альтернативные
пг/мл (пмоль/л × 8,475)	пмоль/л (пг/мл × 0,118)

Ограничения процедуры

Известные интерференты

Тест VITROS NT-proBNP II оценивали на предмет интерференций в соответствии с документом CLSI EP07.⁶² Часто встречающиеся вещества были протестированы на трех партиях реагентов. Указанное ниже соединение во время тестирования вызывало систематическую погрешность в указанных концентрациях.

Список протестированных соединений, которые не вызывали помехи, см. в разделе «Специфичность».

Интерферент	Концентрация вещества, вызывающего интерференцию		Концентрация анализируемого вещества*		Систематическая погрешность (%)**
			пг/мл	пмоль/л	
Цефокситина натрия соль	697 мг/дл	15,5 ммоль/л	77,6	9,16	-25,4
			878	104	-22,3
	281 мг/дл	6,25 ммоль/л	107	12,6	-10,0
			797	94,0	-10,0
Фенпрокумон (Маркумар)	1,5 мг/дл	53,5 ммоль/л	85,7	10,1	-10,6
	1,38 мг/дл	49,2 ммоль/л	86,3	10,2	-10
Азид натрия	100 мг/дл	15,4 ммоль/л	92,7	10,9	-12,5
	77,5 мг/дл	11,9 ммоль/л	95,4	11,3	-10

* Средняя концентрация при повторных определениях.

** Оценка максимальной разницы в полученных значениях в процентах.

Примечание.

Результаты являются репрезентативными. Степень выраженности интерференции в концентрациях, которые не указаны в списке, нельзя спрогнозировать по имеющимся результатам. При исследовании группы пациентов могут быть выявлены другие вещества, вызывающие помехи.

Другие ограничения

- Гетерофильные антитела в образцах сыворотки или плазмы могут создавать интерференцию в иммунологических анализах.⁶³ Эти антитела могут присутствовать в образцах крови лиц, которые регулярно контактировали с животными или получали препараты из сыворотки крови животных. Результаты, которые не соответствуют клиническим наблюдениям, указывают на необходимость проведения дополнительного тестирования.
- В крайне редких случаях (общая частота: < 1 на 10 миллионов) пациенты могут иметь несоответствующие результаты при анализе с помощью теста VITROS NT-proBNP II (значения < предела обнаружения) из-за генетического варианта NT-proBNP.⁶⁴
- Тест VITROS NT-proBNP II не подвержен высокодозовому «хук»-эффекту до концентрации 300 000 пг/мл (35 400 пмоль/л).

Ожидаемые значения и интерпретация результатов

Референтный интервал

Рекомендуется, чтобы каждая лаборатория устанавливала собственные ожидаемые значения, подходящие для обслуживаемого населения. Референтный интервал (ПИ) теста VITROS NT-proBNP II был установлен на основе исследования шести подгрупп с учетом возраста и пола с изучением образцов сыворотки, взятых у 385 женщин и 374 мужчин в качестве здоровых добровольцев. Анализ на уровне 95% доверительного интервала дал диапазоны, указанные в таблице.

Возраст	Пол	n	Нижний предел РИ (пг/мл)	Верхний предел РИ (пг/мл)	Нижний предел РИ (пмоль/л)	Верхний предел РИ (пмоль/л)
22–<50	Женщины	129	<20,0	95,3	<2,36	11,2
50–<75	Женщины	127	<20,0	221	<2,36	26,1
≥75	Женщины	129	<20,0	296	<2,36	34,9
22–<50	Мужчины	131	<20,0	125	<2,36	14,8
50–<75	Мужчины	120	<20,0	299	<2,36	35,3
≥75	Мужчины	123	<20,0	326	<2,36	38,5
В целом		756	<20,0	217	<2,36	25,6

Интерпретация результатов

Ранее были определены независимые от возраста и зависимые от возраста пороговые значения, при которых оценивалась производительность анализа, и они были подтверждены в таких исследованиях, как PRIDE, ICON и ICON Reloaded.^{18, 19, 21} Результаты этого теста следует использовать с учетом клинической картины, результатов других диагностических обследований и согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

Проверенные пороговые значения следует интерпретировать, как указано в таблице ниже:

Результаты теста VITROS NT-proBNP II (пг/мл)	Возрастная группа (годы)	Интерпретация результатов
<300	Все	Отрицательный: сердечная недостаточность маловероятна
≥300–<450	22–<50	Серая зона: сердечная недостаточность менее вероятна– Рассмотрите другие причины повышения уровня NT-proBNP*
≥300–<900	50–<75	
≥300–<1800	≥75	
≥450	22–<50	Положительный: значительная вероятность сердечной недостаточности
≥900	50–<75	
≥1800	≥75	

* Получение значений уровня натрийуретических пептидов в серой зоне, помимо сердечной недостаточности, может быть вызвано несколькими состояниями. Увеличивать уровень NT-proBNP могут такие клинические состояния, как нарушения функции клапанов, острый коронарный синдром, болезни сердечной мышцы, эмболия легочной артерии, легочная гипертензия, сепсис, инсульт, кардиотоксические препараты и нарушение функции почек; со снижением уровня NT-proBNP связаны такие состояния, как ожирение, острый отек легких, тампонада сердца и констриктивный перикардит.^{2, 65, 66}

Характеристики эффективности

Клинические характеристики производительности метода

Информацию по клинической производительности следует использовать только в качестве ориентира.

Рекомендуется, чтобы каждая лаборатория устанавливала и подтверждала диагностические пороговые значения, подходящие для обслуживаемого населения.

Содействие в диагностике сердечной недостаточности

Для определения характеристик производительности теста VITROS NT-proBNP II проводилось многоцентровое, проспективное исследование с участием 20 исследовательских центров, проводящих сбор образцов, на всей территории Соединенных Штатов Америки. В исследование включались пациенты в возрасте 22 лет и старше, которые поступали в отделение неотложной помощи (ОНП) с одышкой (острой или ухудшающейся) и подозрением на сердечную недостаточность (СН). К участию в исследовании не допускались пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, регулярно проходившие диализ, и пациенты с одышкой, которая, несомненно, была не связана с СН. Окончательный клинический диагноз СН оценивался независимыми кардиологами или врачами ОНП, имеющими опыт диагностики СН.

Результаты теста VITROS NT-proBNP II определялись у 1020 пациентов — 487 женщин и 533 мужчин в возрасте от 22 до 97 лет. Показатели описательной статистики для результатов теста VITROS NT-proBNP II (пг/мл) определялись с учетом пола в зависимости от возрастной группы, и в таблицах ниже представлены обобщенные данные:

Пациенты женского пола

Исследуемая популяция	Сердечная недостаточность					Состояния, не связанные с сердечной недостаточностью					
	Возраст (годы)	22- $\leq$ 50	50- $\leq$ 75	$\leq$ 75	$\geq$ 75	Все	22- $\leq$ 50	50- $\leq$ 75	$\leq$ 75	$\geq$ 75	Все
N		24	105	129	102	231	36	151	187	69	256
Среднее		15 800	7910	9380	9930	9620	258	921	794	1130	885
СО		42 900	9350	20 300	14 300	17 900	433	2510	2280	1390	2080
Медиана		2130	4690	3700	5820	4850	58,5	254	209	631	290
Мин.		20,0	281	20,0	450	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Макс.		167 000	49 200	167 000	99 200	167 000	2350	23 400	23 400	6980	23 400

Пациенты мужского пола

Исследуемая популяция	Сердечная недостаточность					Состояния, не связанные с сердечной недостаточностью				
	Возраст (годы)	22–<50	50–<75	<75	≥75	Все	22–<50	50–<75	<75	≥75
N	45	162	207	105	312	39	142	181	40	221
Среднее	5950	8410	7880	9290	8350	470	1110	972	1230	1020
СО	7690	12 200	11 400	10 000	10 900	907	2510	2270	1460	2150
Медиана	3430	4710	4190	5930	4760	64,4	252	197	595	290
Мин.	671	188	188	630	188	20,0	20,0	20,0	27,1	20,0
Макс.	43 000	86 500	86 500	60 600	86 500	4020	18 500	18 500	6440	18 500

Все пациенты

Исследуемая популяция	Сердечная недостаточность					Состояния, не связанные с сердечной недостаточностью				
	Возраст (годы)	22–<50	50–<75	<75	≥75	Все	22–<50	50–<75	<75	≥75
N	69	267	336	207	543	75	293	368	109	477
Среднее	9370	8220	8450	9600	8890	368	1010	882	1170	947
СО	26 200	11 100	15 400	12 300	14 300	723	2510	2280	1410	2110
Медиана	3080	4710	3990	5830	4830	63,4	254	206	626	290
Мин.	20,0	188	20,0	450	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Макс.	167 000	86 500	167 000	99 200	167 000	4020	23 400	23 400	6980	23 400

Были построены ROC-кривые (рабочие характеристические кривые) ⁵⁷. Диагностическая точность теста VITROS NT-proBNP II в количественном выражении на основе площадей под ROC-кривыми (рабочие характеристические кривые) (AUC)⁵⁸ в пределах и между возрастными группами варьировала в пределах от 0,92 до 0,95. AUC и двусторонние 95 % доверительные интервалы (ДИ) ⁵⁹ по возрастным группам обобщены в таблице ниже:

Все пациенты

Возрастная группа (годы)	N	AUC	95% ДИ
22-≤50	144	0,95	0,91-0,99
50-≤75	560	0,92	0,90-0,94
<75	704	0,92	0,90-0,94
≥75	316	0,93	0,90-0,96
В целом	1020	0,93	0,91-0,94

Клиническую производительность и двусторонний 95% доверительный интервал (ДИ) для теста VITROS NT-proBNP II в сравнении с установленным диагнозом определяли с учетом пола в зависимости от возрастной группы с помощью зависимых от возраста подтверждающих (450 пг/мл для пациентов в возрасте 22–<50 лет, или 900 пг/мл для пациентов в возрасте 50–<75 лет, или 1800 пг/мл для пациентов в возрасте ≥ 75 лет) и независимых от возраста исключающих (300 пг/мл) пороговых значений, и эти данные обобщены в таблицах ниже:

Пациенты женского пола

Возрастная группа (годы)	N	Чувствительность (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	Специфичность (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	ОПЗ (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	ППЗ (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)
Подтверждающие									
22–<50	60	91,67 (22/24)	73,00–98,97	83,33 (30/36)	67,19–93,63	93,75 (30/32)	79,19–99,23	78,57 (22/28)	59,05–91,70
50–<75	256	90,48 (95/105)	83,18–95,34	77,48 (117/151)	69,98–83,87	92,13 (117/127)	86,00–96,16	73,64 (95/129)	65,16–81,01
<75**	316	90,70 (117/129)	84,31–95,10	78,61 (147/187)	72,03–84,26	92,45 (147/159)	87,19–96,04	74,52 (117/157)	66,96–81,13
≥75	171	88,24 (90/102)	80,35–93,77	79,71 (55/69)	68,31–88,44	82,09 (55/67)	70,80–90,39	86,54 (90/104)	78,45–92,44
В целом***	487	89,61 (207/231)	84,94–93,23	78,91 (202/256)	73,39–83,74	89,38 (202/226)	84,61–93,08	79,31 (207/261)	73,88–84,06
Исключающие									
Все женщины	487	98,70 (228/231)	96,25–99,73	50,78 (130/256)	44,48–57,06	97,74 (130/133)	93,55–99,53	64,41 (228/354)	59,17–69,40

* 95% точный доверительный интервал

** Объединение возрастных групп с возрастом 22–< 50 и 50–< 75 лет после применения зависимых от возраста пороговых значений

*** Объединение всех возрастных групп после применения зависимых от возраста пороговых значений

Возрастная группа (годы)	N	LR-	95% ДИ	LR+	95% ДИ
Подтверждающие					
22–<50	60	0,10	0,03–0,38	5,50	2,62–11,53
50–<75	256	0,12	0,07–0,22	4,02	2,97–5,44
<75**	316	0,12	0,07–0,21	4,24	3,20–5,61
≥75	171	0,15	0,09–0,26	4,35	2,71–6,98
В целом***	487	0,13	0,09–0,19	4,25	3,34–5,41
Исключающие					
Все женщины	487	0,03	0,01–0,09	2,01	1,77–2,27

** Объединение возрастных групп с возрастом 22–< 50 и 50–< 75 лет после применения зависимых от возраста пороговых значений

*** Объединение всех возрастных групп после применения зависимых от возраста пороговых значений

Пациенты мужского пола

Возрастная группа (годы)	N	Чувствительность (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	Специфичность (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	ОПЗ (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	ППЗ (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)
Подтверждающие									
22-<50	84	100,00 (45/45)	92,13–100,00	71,79 (28/39)	55,13–85,00	100,00 (28/28)	87,66–100,00	80,36 (45/56)	67,57–89,77
50-<75	304	91,36 (148/162)	85,93–95,19	74,65 (106/142)	66,67–81,57	88,33 (106/120)	81,20–93,47	80,43 (148/184)	73,96–85,90
<75**	388	93,24 (193/207)	88,91–96,25	74,03 (134/181)	67,01–80,25	90,54 (134/148)	84,64–94,73	80,42 (193/240)	74,82–85,24
≥75	145	92,38 (97/105)	85,54–96,65	77,50 (31/40)	61,55–89,16	79,49 (31/39)	63,54–90,70	91,51 (97/106)	84,49–96,04
В целом***	533	92,95 (290/312)	89,52–95,53	74,66 (165/221)	68,39–80,26	88,24 (165/187)	82,73–92,48	83,82 (290/346)	79,50–87,54
Исключающие									
Все мужчины	533	99,36 (310/312)	97,70–99,92	50,23 (111/221)	43,44–57,00	98,23 (111/113)	93,75–99,78	73,81 (310/420)	69,33–77,95

* 95% точный доверительный интервал

** Объединение возрастных групп с возрастом 22-< 50 и 50-< 75 лет после применения зависимых от возраста пороговых значений

*** Объединение всех возрастных групп после применения зависимых от возраста пороговых значений

Возрастная группа (годы)	N	LR-	95% ДИ	LR+	95% ДИ
Подтверждающие					
22-<50	84	0,00	Н/П****	3,55	2,15–5,85
50-<75	304	0,12	0,07–0,20	3,60	2,71–4,80
<75**	388	0,09	0,05–0,15	3,59	2,80–4,60
≥75	145	0,10	0,05–0,20	4,11	2,30–7,32
В целом***	533	0,09	0,06–0,14	3,67	2,92–4,61
Исключающие					
Все мужчины	533	0,01	0,00–0,04	2,00	1,75–2,28

** Объединение возрастных групп с возрастом 22-< 50 и 50-< 75 лет после применения зависимых от возраста пороговых значений

*** Объединение всех возрастных групп после применения зависимых от возраста пороговых значений

**** Н/П — не применимо, Чувствительность составила 100 %

Все пациенты

Возрастная группа (годы)	N	Чувствительность (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	Специфичность (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	ОПЗ (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	ППЗ (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)
Подтверждающие									
22–<50	144	97,10 (67/69)	89,92–99,65	77,33 (58/75)	66,21–86,21	96,67 (58/60)	88,47–99,59	79,76 (67/84)	69,59–87,75
50–<75	560	91,01 (243/267)	86,92–94,16	76,11 (223/293)	70,81–80,88	90,28 (223/247)	85,89–93,67	77,64 (243/313)	72,61–82,13
<75**	704	92,26 (310/336)	88,87–94,88	76,36 (281/368)	71,68–80,61	91,53 (281/307)	87,84–94,39	78,09 (310/397)	73,69–82,06
≥75	316	90,34 (187/207)	85,47–94,00	78,90 (86/109)	70,04–86,13	81,13 (86/106)	72,38–88,08	89,05 (187/210)	84,02–92,93
В целом***	1020	91,53 (497/543)	88,86–93,73	76,94 (367/477)	72,89–80,65	88,86 (367/413)	85,42–91,73	81,88 (497/607)	78,58–84,86
Исключающие									
Все пациенты	1020	99,08 (538/543)	97,86–99,70	50,52 (241/477)	45,94–55,10	97,97 (241/246)	95,32–99,34	69,51 (538/774)	66,13–72,74

* 95% точный доверительный интервал

** Объединение возрастных групп с возрастом 22–< 50 и 50–< 75 лет после применения зависимых от возраста пороговых значений

*** Объединение всех возрастных групп после применения зависимых от возраста пороговых значений

Возрастная группа (годы)	N	LR-	95% ДИ	LR+	95% ДИ
Подтверждающие					
22–<50	144	0,04	0,01–0,16	4,28	2,81–6,52
50–<75	560	0,12	0,08–0,18	3,81	3,09–4,69
<75**	704	0,10	0,07–0,15	3,90	3,24–4,70
≥75	316	0,12	0,08–0,18	4,28	2,97–6,17
В целом***	1020	0,11	0,08–0,15	3,97	3,36–4,69
Исключающие					
Все пациенты	1020	0,02	0,01–0,05	2,00	1,83–2,19

** Объединение возрастных групп с возрастом 22–< 50 и 50–< 75 лет после применения зависимых от возраста пороговых значений

*** Объединение всех возрастных групп после применения зависимых от возраста пороговых значений

Оценивалось влияние значений теста VITROS NT-proBNP II в пределах между исключающими и подтверждающими пороговыми значениями или "серой зоной" (от ≥ 300 пг/мл до < 450 пг/мл для пациентов в возрасте 22–<50 лет; от ≥ 300 пг/мл до < 900 пг/мл для пациентов в возрасте 50–<75 лет; от ≥ 300 пг/мл до < 1800 пг/мл для пациентов в возрасте ≥ 75 лет) для каждой возрастной группы.

Распространенность, клиническую производительность и двусторонний 95 % доверительный интервал (ДИ) для результата теста VITROS NT-proBNP II в сравнении с установленным диагнозом определяли с помощью зависимых от возраста подтверждающих (450 пг/мл для пациентов в возрасте 22–<50 лет, или 900 пг/мл для пациентов в возрасте 50–<75 лет, или 1800 пг/мл для пациентов в возрасте ≥ 75 лет) и независимых от возраста исключающих (300 пг/мл) пороговых значений, и эти данные обобщены в таблице ниже:

Все пациенты

Возрастная группа (годы)	Распространенность СН (%) (n/N)	Интерпретация результатов теста VITROS NT-proBNP II	LR	95% ДИ	Прогностическая ценность в отношении СН (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)	Прогностическая ценность в отношении состояний, не связанных с СН (%) (%) (n/N)	95 % ДИ* (%)
22–<50	47,92 (69/144)	Положительно	4,28	2,81–6,52	79,76 (67/84)	69,59–87,75	20,24 (17/84)	12,25–30,41
		Серая зона	0,00	Н/П****	0,00 (0/6)	0,00–45,93	100,0 (6/6)	54,07–100,0
		Отрицательно	0,04	0,01–0,17	3,70 (2/54)	0,45–12,75	96,30 (52/54)	87,25–99,55
50–<75	47,68 (267/560)	Положительно	3,81	3,09–4,69	77,64 (243/313)	72,61–82,13	22,36 (70/313)	17,87–27,39
		Серая зона	0,35	0,22–0,55	24,14 (21/87)	15,60–34,50	75,86 (66/87)	65,50–84,40
		Отрицательно	0,02	0,01–0,06	1,88 (3/160)	0,39–5,38	98,13 (157/160)	94,62–99,61
<75**	47,73 (336/704)	Положительно	3,90	3,24–4,70	78,09 (310/397)	73,69–82,06	21,91 (87/397)	17,94–26,31
		Серая зона	0,32	0,20–0,51	22,58 (21/93)	14,55–32,42	77,42 (72/93)	67,58–85,45
		Отрицательно	0,03	0,01–0,06	2,34 (5/214)	0,76–5,37	97,66 (209/214)	94,63–99,24
≥75	65,51 (207/316)	Положительно	4,28	2,97–6,17	89,05 (187/210)	84,02–92,93	10,95 (23/210)	7,07–15,98
		Серая зона	0,20	0,12–0,31	27,03 (20/74)	17,35–38,61	72,97 (54/74)	61,39–82,65
		Отрицательно	0,00	Н/П****	0,00 (0/32)	0,00–10,89	100,0 (32/32)	89,11–100,0
Все пациенты***	53,24 (543/1020)	Положительно	3,97	3,36–4,69	81,88 (497/607)	78,58–84,86	18,12 (110/607)	15,14–21,42
		Серая зона	0,29	0,21–0,40	24,55 (41/167)	18,23–31,80	75,45 (126/167)	68,20–81,77
		Отрицательно	0,02	0,01–0,04	2,03 (5/246)	0,66–4,68	97,97 (241/246)	95,32–99,34

* 95% точный доверительный интервал

** Объединение возрастных групп с возрастом 22–< 50 и 50–< 75 лет после применения зависимых от возраста пороговых значений

*** Объединение всех возрастных групп после применения зависимых от возраста пороговых значений

**** Н/П — не применимо: отсутствуют образцы с результатами теста VITROS NT-proBNP II в этой группе для интерпретации результатов

Результаты этого теста следует использовать с учетом клинической картины, других диагностических тестов и согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

Корреляция результатов теста VITROS NT-proBNP II с функциональной классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) у пациентов с диагностированной СН

Клиническую производительность теста VITROS NT-proBNP II в случае его применения в качестве содействия при оценке тяжести СН определяли с помощью образцов, полученных в 3 исследовательских центрах в Соединенных Штатах Америки. Образцы были взяты у пациентов с диагностированной СН, которые обратились в ОНП или амбулаторные медицинские учреждения. Класс по шкале NYHA (I–IV) у пациентов оценивался во время сбора образцов.

Результаты теста VITROS NT-proBNP II определялись на основании образцов, полученных у 515 пациентов — 211 женщин и 304 мужчин в возрасте от 25 до 97 лет. Показатели описательной статистики для результатов теста VITROS NT-proBNP II (нг/мл) определялись с учетом пола, и в таблицах ниже представлены обобщенные данные:

Пациенты женского пола

Статистика	Функциональная классификация NYHA			
	Класс I NYHA	Класс II NYHA	Класс III NYHA	Класс IV NYHA
n	52	72	49	38
Среднее	5660	6450	8960	11 500
CO	16 500	16 000	13 400	14 300
5- ^й процентиль	31,0	78,5	258	453
Медиана	1480	2110	3380	4560
95- ^й процентиль	26 400	22 700	36 200	49 000
% > 125 г/мл	82,7	91,7	95,9	100
% > 300 г/мл	71,2	84,7	91,8	97,4

Критерий тренда Дженкомера-Терпстра $p < 0,0001$

Пациенты мужского пола

Статистика	Функциональная классификация NYHA			
	Класс I NYHA	Класс II NYHA	Класс III NYHA	Класс IV NYHA
n	97	84	92	51
Среднее	6810	8010	7920	14 800
CO	21 500	9280	10 300	17 000
5- ^й процентиль	53,0	42,1	510	1710
Медиана	1380	2260	3680	9010
95- ^й процентиль	31 600	26 700	32 500	50 700
% > 125 г/мл	88,7	85,9	98,9	98,0
% > 300 г/мл	83,5	84,4	97,8	98,0

Критерий тренда Дженкомера-Терпстра $p < 0,0001$

Все пациенты

Статистика	Функциональная классификация NYHA			
	Класс I NYHA	Класс II NYHA	Класс III NYHA	Класс IV NYHA
n	149	136	141	89
Среднее	6280	8240	8280	13 500
CO	19 800	13 200	11 500	15 900
5- ^й процентиль	42,3	71,0	398	916
Медиана	1400	2190	3600	8190
95- ^й процентиль	27 300	26 700	32 500	49 000
% > 125 г/мл	86,6	89,0	97,9	98,9
% > 300 г/мл	79,2	84,6	95,7	97,6

Критерий тренда Дженкомера-Терпстра $p < 0,0001$

Результаты этого теста следует использовать с учетом клинической картины, других диагностических тестов и согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

Стратификация риска

Был выполнен обзор литературы, чтобы продемонстрировать клиническую производительность и валидность теста VITROS NT-proBNP II в качестве содействия в оценке повышенного риска сердечно-сосудистых явлений и смертности у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и для стратификации риска при остром коронарном синдроме (ОКС) и сердечной недостаточности (СН).

Обзор данных опубликованных исследований с участием пациентов со стабильной ИБС, ОКС и СН постоянно демонстрировал, что повышенные уровни NT-proBNP связаны с увеличением частоты смерти, сердечно-сосудистых явлений и комбинированными исходами в виде смерти и сердечно-сосудистых явлений.

Предоставленные ссылки на литературу содержат многочисленные публикации, оцененные в ходе обзора литературы. ^{21, 27-53}

Предел обнаружения

Предел обнаружения (LoD) для теста VITROS NT-proBNP II составляет 0,49 пг/мл (0,058 пмоль/л), определенный в соответствии с документом CLSI EP17. ⁷¹ Предел количественного определения (LoQ) был установлен в соответствии с документом CLSI EP17. ⁷¹ Тест VITROS NT-proBNP II был разработан так, чтобы LoQ был меньше или равен 30,0 пг/мл (3,54 пмоль/л) при коэффициенте вариации (КВ) 20 %. Было подтверждено, что наблюдаемый предел количественного определения при КВ 20 % составляет 0,56 пг/мл (0,066 пмоль/л), а заявленный LoQ был установлен на уровне 20,0 пг/мл (2,36 пмоль/л) для поддержания линейности в пределах диапазона измерения.

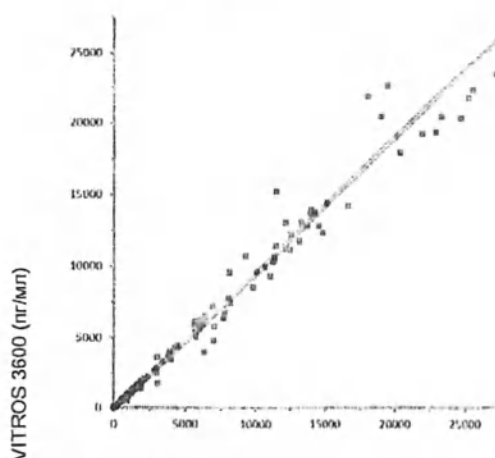
Предел обнаружения и предел количественного определения

LoD		LoQ	
пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л
0,49	0,058	20,0	2,36

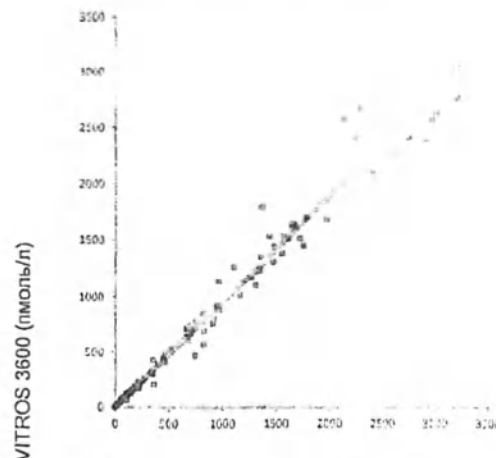
Точность (правильность). Сравнение методов

Точность оценивалась в соответствии с документом CLSI EP09. ⁷² На графиках и в таблице приведены результаты исследования, посвященного сравнению методов, которое проводилось с использованием образцов пациентов, анализируемых в иммунодиагностической системе VITROS 3600 по сравнению с доступным в продаже иммуноанализом Elecsys[®] proBNP II. Взаимосвязь между 2 методами определяли при помощи регрессии по Пассингу-Баблоку ⁷³ и корреляции Пирсона.

Условные единицы

Метод сравнения: иммуноанализ
Elecsys proBNP II (пг/мл)

Альтернативные единицы

Метод сравнения: иммуноанализ
Elecsys proBNP II (пмоль/л)

Система	n	Уклон	Кoeffици- ент корреляции	Условные единицы (пг/мл)		Альтернативные единицы (пмоль/л)	
				Диапазон образцов	Пересече- ние	Диапазон образцов	Пересече- ние
VITROS 3600* против метода сравнения	153	0,95	0,989	24,5–23 400	-8,46	2,89–2760	-1,00

* Показатели производительности для иммунодиагностических систем VITROS 3600 применимы к иммунодиагностическим системам VITROS EC/ECiQ и интегрированным системам VITROS 5600/XT 7600.

Прецизионность (повторяемость и воспроизводимость)

Прецизионность оценивалась в соответствии с документом CLSI EP05. ⁷⁴ По два повтора для каждого из одиннадцати видов жидкости, восьми отдельных или объединенных образцов сыворотки человека и трех контрольных образцов анализировали по два отдельных раза в день на протяжении как минимум 20 разных дней тестирования. Эксперимент был проведен с использованием трех серий реагентов на одной иммунодиагностической системе VITROS EC/ECiQ, одной иммунодиагностической системе VITROS 3600, одной интегрированной системе VITROS

5600 и одной интегрированной системы VITROS XT 7600. Представленные данные отображают производительность продукта.

Система	Единицы Единицы = г/мл						Число наблюд.	Число дней	
	Конц. NT-проBNP	Точность в рамках серии анализов*		Точность в рамках калибровки**		Точность в рамках лабораторий***			
		CO	% KB	CO	% KB	CO			% KB
EC/ECiQ	30,9	0,81	2,0	1,21	3,9	1,20	3,9	80	20
	69,2	2,05	3,0	2,41	3,5	2,83	3,8	80	20
	92,6	1,78	1,9	4,11	4,4	4,54	4,9	80	20
	206	4,0	1,9	6,1	3,0	8,0	3,9	80	20
	355	4,5	1,3	13,5	3,8	17,0	4,8	80	20
	776	15,8	2,0	26,1	3,6	33,8	4,3	80	20
	894	18,1	2,0	22,6	2,6	38,1	4,3	80	20
	1660	31	1,9	77	4,6	94	5,7	80	20
	5460	96	1,8	149	2,7	203	3,7	80	20
	10600	180	1,7	300	2,8	400	3,8	80	20
	23600	500	2,1	960	4,0	1220	5,1	80	20
3600	33,8	0,52	1,5	1,63	4,9	1,91	5,7	80	20
	70,3	1,45	2,1	3,31	4,7	3,87	5,5	80	20
	97,8	1,45	1,5	3,90	4,0	4,82	4,7	80	20
	214	3,9	1,8	6,4	3,0	7,9	3,7	80	20
	366	4,4	1,2	10,9	3,0	14,0	3,8	80	20
	815	11,6	1,4	26,7	3,6	30,5	3,7	80	20
	937	10,1	1,1	26,6	2,8	29,6	3,2	80	20
	1730	19	1,1	86	5,0	84	4,8	80	20
	5830	80	1,4	155	2,6	159	2,7	80	20
	11300	110	1,0	210	1,9	270	2,4	80	20
	24600	370	1,5	710	2,9	730	3,0	80	20
5600	32,1	0,42	1,4	1,40	4,4	1,85	5,0	80	20
	70,8	1,06	1,5	2,62	3,6	3,07	4,3	80	20
	100	1,1	1,2	3,6	3,7	4,3	4,2	80	20
	220	2,6	1,2	7,0	3,3	8,7	3,9	80	20
	374	4,3	1,2	17,7	4,8	20,4	5,4	80	20
	614	9,4	1,2	26,1	3,3	32,9	4,0	80	20
	924	11,4	1,3	23,9	2,6	34,7	3,7	80	20
	1730	19	1,1	78	4,5	95	5,4	80	20
	5720	85	1,2	148	2,6	176	3,0	80	20
	11200	140	1,3	200	1,8	240	2,1	80	20
	24 300	290	1,2	730	3,1	760	3,0	80	20

Система	Единицы Единицы = пг/мл							Число наблюд.	Число дней
	Конц. NT-proBNP	Точность в рамках серии анализов*		Точность в рамках калибровки**		Точность в рамках лаборатории***			
		СО	% КВ	СО	% КВ	СО	% КВ		
ХТ 7600	35,0	0,67	1,9	1,61	4,7	2,26	6,4	80	20
	72.7	1,90	2,6	3,50	4,9	4,86	6,6	80	20
	102	2,2	2,2	3,6	3,6	5,6	5,4	80	20
	219	3,6	1,7	6,5	3,0	10,0	4,5	80	20
	369	5,3	1,5	14,1	3,9	18,2	4,9	80	20
	801	10,7	1,3	26,6	3,3	29,4	3,6	80	20
	920	12,5	1,4	25,5	2,8	35,7	3,8	80	20
	1730	28	1,6	69	4,0	79	4,5	80	20
	5830	77	1,3	147	2,5	201	3,4	80	20
	11 400	160	1,4	250	2,2	340	3,0	80	20
24 700	370	1,5	550	2,2	780	3,1	80	20	

* В рамках серии анализов (повторяемость). Точность между двумя экземплярами, усредненная для всех серий.

** Точность в рамках калибровки. Общая точность со взвешенными показателями вариации в рамках серии анализов, в разных сериях анализов и в разные дни.

*** В рамках лаборатории. Позволяет оценить количественно эффект повторной калибровки, оказываемый на общую точность, рассчитанную для партии реагента при помощи данных, собранных по меньшей мере для 4 калибровок.

Система	Единицы Единицы = пмоль/л						Число наблюд.	Число дней	
	Конц. NT-proBNP	Точность в рамках серии анализов*		Точность в рамках калибровки**		Точность в рамках лаборатории***			
		СО	% КВ	СО	% КВ	СО			% КВ
ЕС/ЕСiQ	3,65	0,072	2,0	0,143	3,9	0,142	3,9	80	20
	8,17	0,242	3,0	0,284	3,5	0,310	3,8	80	20
	10,9	0,210	1,9	0,485	4,4	0,536	4,9	80	20
	24,3	0,472	1,9	0,720	3,0	0,944	3,9	80	20
	41,9	0,531	1,3	1,59	3,8	2,01	4,8	80	20
	91,6	1,86	2,0	3,32	3,6	3,99	4,3	80	20
	105	2,14	2,0	2,69	2,6	4,50	4,3	80	20
	196	3,66	1,9	9,09	4,6	11,1	5,7	80	20
	644	11,3	1,8	17,6	2,7	24,0	3,7	80	20
	1250	21,2	1,7	35,4	2,8	47,2	3,8	80	20
3600	2780	59,0	2,1	113	4,0	144	5,1	80	20
	3,96	0,061	1,5	0,192	4,9	0,225	5,7	80	20
	8,30	0,171	2,1	0,391	4,7	0,457	5,5	80	20
	11,5	0,171	1,5	0,460	4,0	0,545	4,7	80	20
	25,3	0,460	1,8	0,755	3,0	0,932	3,7	80	20
	43,1	0,519	1,2	1,29	3,0	1,65	3,8	80	20
	96,2	1,37	1,4	3,39	3,5	3,60	3,7	80	20
	111	1,19	1,1	3,14	2,8	3,49	3,2	80	20
	204	2,24	1,1	10,1	5,0	9,91	4,8	80	20
	688	9,44	1,4	18,3	2,6	18,8	2,7	80	20
	1330	13,0	1,0	24,8	1,9	31,9	2,4	80	20
	2900	43,7	1,5	83,8	2,9	86,1	3,0	80	20

Система	Единицы Единицы = пмоль/л								
	Конц. NT-proBNP	Точность в рамках серии анализов*		Точность в рамках калибровки**		Точность в рамках лаборатории***		Число наблюд.	Число дней
		CO	% KB	CO	% KB	CO	% KB		
5600	3,79	0,050	1,4	0,165	4,4	0,195	5,0	80	20
	8,35	0,125	1,5	0,309	3,8	0,362	4,3	80	20
	11,8	0,130	1,2	0,425	3,7	0,507	4,2	80	20
	26,0	0,307	1,2	0,826	3,3	1,03	3,9	80	20
	44,1	0,507	1,2	2,09	4,8	2,41	5,4	80	20
	96,1	1,11	1,2	3,08	3,3	3,88	4,0	80	20
	109	1,35	1,3	2,82	2,6	4,09	3,7	80	20
	204	2,24	1,1	9,20	4,5	11,2	5,4	80	20
	675	7,67	1,2	17,5	2,6	20,8	3,0	80	20
	1320	16,5	1,3	23,6	1,8	28,3	2,1	80	20
ХТ 7600	2870	34,2	1,2	86,1	3,1	88,5	3,0	80	20
	4,13	0,079	1,9	0,190	4,7	0,267	6,4	80	20
	8,58	0,224	2,6	0,413	4,9	0,573	6,6	80	20
	12,0	0,260	2,2	0,425	3,6	0,66	5,4	80	20
	25,8	0,425	1,7	0,767	3,0	1,18	4,5	80	20
	43,5	0,625	1,5	1,66	3,9	2,15	4,9	80	20
	94,5	1,26	1,3	3,14	3,3	3,47	3,6	80	20
	109	1,48	1,4	3,01	2,8	4,21	3,8	80	20
	204	3,30	1,6	8,14	4,0	9,32	4,5	80	20
	688	9,09	1,3	17,3	2,5	23,7	3,4	80	20
	1350	18,9	1,4	29,5	2,2	40,1	3,0	80	20
2910	43,7	1,5	64,9	2,2	92,0	3,1	80	20	

* В рамках серии анализов (повторяемость). Точность между двумя экземплярами, усредненная для всех серий.

** Точность в рамках калибровки. Общая точность со взвешенными показателями вариации в рамках серии анализов, в разных сериях анализов и в разные дни.

*** В рамках лаборатории. Позволяет оценить количественно эффект повторной калибровки, оказываемый на общую точность, рассчитанную для партии реагента при помощи данных, собранных по меньшей мере для 4 калибровок.

Специфичность

Неинтерферирующие вещества

Тест VITROS NT-proBNP II оценивали на предмет помех в соответствии с документом CLSI EP07. ⁶² Ни одно из протестированных соединений не вызвало появления систематической погрешности > 10 % при проведении теста в номинальных концентрациях NT-proBNP 125 пг/мл (14,8 пмоль/л) и 2000 пг/мл (236 пмоль/л).

Смесь	Концентрация		Соединение	Концентрация	
Ацетаминофен	156 мкг/мл	1030 мкмоль/л	Интралипид	2,00 г/дл	Н/П
Ацетилцистеин	15,0 мг/дл	920 мкмоль/л	L-допа (Леводопы)	750 мкг/дл	38,0 мкмоль/л
Адреналин (эпинефрин)	20,0 мкг/дл	1,09 мкмоль/л	Левотироксин	42,9 мкг/дл	552 нмоль/л
Алпразолам	25,8 мкг/дл	836 нмоль/л	Лидокаин	1,50 мг/дл	64,0 мкмоль/л
Амлодипина бесилат	10,5 мкг/дл	184 нмоль/л	Метилдопы сесквигидрат	2,25 мг/дл	94,4 мкмоль/л
Амоксициллин	5,40 мг/дл	148 мкмоль/л	Метилпреднизолон	783 мкг/дл	20,9 мкмоль/л
Аскорбиновая кислота	5,25 мг/дл	298 мкмоль/л	Метопролола гемитартрат	150 мкг/дл	2,19 мкмоль/л
Аторвастатина кальция тригидрат	162 мкг/дл	1,34 мкмоль/л	Метронидазол	12,3 мг/дл	718 мкмоль/л
Беназеприл (гидрохлорид)	44,0 мкг/дл	955 нмоль/л	Молсидомин	18,0 мкг/дл	743 нмоль/л
Билирубин, конъюгированный	40,0 мг/дл	474 мкмоль/л	Напроксена натрий	39,3 мг/дл	1,56 ммоль/л
Билирубин, неконъюгированный	40,0 мг/дл	684 мкмоль/л	Никардипина HCL	46,5 мкг/дл	901 нмоль/л
Биотин	3510 нг/мл	14,4 мкмоль/л	Нифедипин	58,8 мкг/дл	1,70 мкмоль/л

Смесь	Концентрация		Соединение	Концентрация	
Кофеин	10,8 мг/дл	556 мкмоль/л	Омепразол	840 мкг/дл	24
Карведилол	43,2 мкг/дл	1,06 мкмоль/л	Оксикодона HCl	32,4 мкг/дл	0,9
Цефтриаксон динатрия гемигептагидрат	100 мг/дл	1510 мкмоль/л	Фенобарбитал	69,0 мг/дл	2,1
Холестерин	400 мг/дл	10,3 ммоль/л	Фенпрокумон (Маркумар)	1,50 мг/дл	53,1
Клопидогреля гидросульфат	2,40 мкг/дл	57,2 нмоль/л	Пропафенон HCL	72,0 мкг/дл	1,9
Котинин	240 мкг/дл	13,6 мкмоль/л	Псевдоэфедрин HCl	330 мкг/дл	16,4
Креатинин	15,0 мг/дл	1,33 ммоль/л	Ревматоидный фактор	1500 МЕ/мл	
Циклоспорин	180 мкг/дл	1,50 мкмоль/л	Рифампицин (рифампин)	4,80 мг/дл	58,3
Декстран	2,40 г/дл	600 мкмоль/л	Сакубитрила кальциевая соль	0,915 мг/дл	21,3
Дигитоксин	7,50 мкг/дл	98,0 нмоль/л	Салициловая кислота	2,86 мг/дл	207
Дигоксин	3,90 мкг/дл	49,9 нмоль/л	Салметерол	1,65 мкг/дл	39,7
Дифенгидрамина HCl	77,4 мкг/дл	2,65 мкмоль/л	Азид натрия	100 мг/дл	15,4
Дипирон (как 4- метиламиноантипирина гидрохлорид)	3,30 мг/дл	130 мкмоль/л	Соталол гидрохлорид	510 мкг/дл	16,5 м
Дипиридамо	1,00 мг/дл	19,8 мкмоль/л	Спиринолактон	55,5 мкг/дл	1,33 м
Доксициклина гиклат	1,80 мг/дл	35,1 мкмоль/л	Стрептокиназа	150 000 Е/дл	
Эналаприлата дигидрат	81,9 мкг/дл	2,13 мкмоль/л	Теofilлин	6,00 мг/дл	333 м
Этанол	600 мг/дл	130 ммоль/л	Толбутамид	54,9 мг/дл	2,03 м
Фибриноген	1000 мг/дл	Н/П	Общий белок	15,0 г/дл	
Фуросемид	1,59 мг/дл	48,1 мкмоль/л	ТАП (альтеплаза)	1,20 мг/дл	
Гентамицина сульфат	3,51 мг/дл	61,0 мкмоль/л	Триглицериды	1500 мг/дл	16,9 мг
Глицерилнитрат (нитроглицерин)	1,20 мкг/дл	52,8 нмоль/л	Вальпроевая кислота	31,8 мг/дл	2,21 мм
НАМА (человеческие антимышечные антитела)	800 мкг/л	Н/П	Валсартан	1,17 мг/дл	26,9 мкм
Гемоглобин	1000 мг/дл	155 мкмоль/л	Ванкомицина гидрохлорид	12,3 мг/дл	82,8 мкм
Гепарин (натрий), НФГ	330 Е/дл	Н/П	Верапамила гидрохлорид	160 мкг/дл	3,26 мкм
Ибупрофен	21,9 мг/дл	1,06 ммоль/л	Варфарин	8,00 мг/дл	260 мкм
Инсулин	3,12 мкг/дл	5,37 нмоль/л			

Перекрестная реактивность

Перекрестная реактивность теста VITROS NT-proBNP II оценивалась путем добавления следующих веществ в образцы сыворотки человека с нулевым содержанием NT-proBNP.

Вещество, которое может вызывать перекрестную реакцию	Концентрация		Средний результат контрольного образца		Средний результат для перекрестно-реагирующего образца		Перекрестная реактивность (%)
			пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	
ANP ₂₈	3,10 мкг/мл	1,01 нмоль/л	*	*	*	*	*
proBNP (гликозилированный)	3000 пг/мл	Н/П	-0,14	-0,02	57,6	6,80	1,9
proBNP (негликозилированный)	3000 пг/мл	0,249 нмоль/л	-0,13	-0,02	891	105	29,7
NT-proANP ₁₋₃₀ (пре-proANP ₂₅₋₆₅)	3,50 мкг/мл	0,998 нмоль/л	*	*	*	*	*
NT-proANP ₃₁₋₆₇ (пре-proANP ₅₉₋₉₂)	1,00 нг/мл	0,258 нмоль/л	*	*	*	*	*
NT-proANP ₇₀₋₈₃ (пре-proANP ₁₀₄₋₁₂₃)	1,00 нг/мл	0,458 нмоль/л	*	*	*	*	*
BNP ₃₂ (Natrecor [®])	3,50 мкг/мл	1,01 нмоль/л	*	*	*	*	*
CNP ₂₂	2,20 мкг/мл	1,00 нмоль/л	*	*	*	*	*
Адреномедуллин	1,00 нг/мл	0,166 нмоль/л	*	*	*	*	*
Альдостерон	0,600 нг/мл	166 нмоль/л	*	*	*	*	*
Ангиотензин 1	0,600 нг/мл	0,463 нмоль/л	*	*	*	*	*
Ангиотензин 2	0,600 нг/мл	0,574 нмоль/л	*	*	*	*	*
Ангиотензин 3	1,00 нг/мл	1,07 нмоль/л	*	*	*	*	*
Эндотелин	20,0 пг/мл	8,03 пмоль/л	*	*	*	*	*
Уродилатин	3,50 мкг/мл	0,998 нмоль/л	*	*	*	*	*
Эргинин-вазопрессин	1,00 мкг/мл	0,922 нмоль/л	*	*	*	*	*
Ренин	50,0 нг/мл	28,4 нмоль/л	*	*	*	*	*

* не определяется (Н/О). Концентрация была ниже диапазона измерения теста, 20,0 - 30 000 пг/мл (2,36 - 3,540 пмоль/л).

Перекрестная реактивность теста VITROS NT-proBNP II оценивалась путем добавления следующих веществ в образцы сыворотки человека, содержащие NT-proBNP в концентрации 125 пг/мл (14,8 пмоль/л).

Вещество, которое может вызывать перекрестную реакцию	Концентрация		Средний результат контрольного образца с NT-proBNP		Средний результат для перекрестно-реагирующего образца с NT-proBNP		Перекрестная реактивность (%)
			пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	
ANP ₂₃	3,10 мкг/мл	1,01 нмоль/л	112	13,2	116	13,7	<1,0
proBNP (гликозилированный)	3000 пг/мл	Н/П	105	12,4	183	21,6	2,6
proBNP (негликозилированный)	3000 пг/мл	0,249 нмоль/л	122	14,4	1310	155	39,6
NT-proANP ₁₋₃₃ (пре-proANP ₂₃₋₅₅)	3,50 мкг/мл	0,998 нмоль/л	105	12,4	774	91,3	<1,0
NT-proANP ₃₁₋₈₇ (пре-proANP ₅₅₋₉₂)	1,00 нг/мл	0,258 нмоль/л	114	13,5	119	14,0	<1,0
NT-proANP ₇₉₋₉₃ (пре-proANP ₁₀₄₋₁₂₃)	1,00 нг/мл	0,458 нмоль/л	114	13,5	121	14,3	<1,0
BNP ₃₂ (Natrecor®)	3,50 мкг/мл	1,01 нмоль/л	112	13,2	115	13,6	<1,0
CNP ₂₂	2,20 мкг/мл	1,00 нмоль/л	116	13,7	120	14,2	<1,0
Адреномедуллин	1,00 нг/мл	0,166 нмоль/л	114	13,5	117	13,8	<1,0
Альдостерон	0,600 нг/мл	166 нмоль/л	112	13,2	117	13,8	<1,0
Ангиотензин 1	0,600 нг/мл	0,463 нмоль/л	114	13,5	120	14,2	1,0
Ангиотензин 2	0,600 нг/мл	0,574 нмоль/л	112	13,2	114	13,5	<1,0
Ангиотензин 3	1,00 нг/мл	1,07 нмоль/л	114	13,5	119	14,0	<1,0
Эндотелин	20,0 пг/мл	8,03 пмоль/л	113	13,3	113	13,3	<1,0
Уродилатин	3,50 мкг/мл	0,998 нмоль/л	113	13,3	119	14,0	<1,0
Аргинин-вазопрессин	1,00 мкг/мл	0,922 нмоль/л	114	13,5	120	14,2	<1,0
Ренин	50,0 нг/мл	28,4 нмоль/л	114	13,5	122	14,4	<1,0

Перекрестную реактивность выражали как средний результат, полученный для перекрестно-реагирующего образца, минус средний результат, полученный для контрольного образца, деленный на концентрацию перекрестно реагирующих веществ в процентах.

$$\text{Перекрестная реактивность (\%)} = \frac{(\text{Средний результат для перекрестно-реагирующего образца с NT-proBNP}) - (\text{Средний результат контрольного образца с NT-proBNP})}{\text{концентрация перекрестно реагирующих веществ}} \times 100$$

Ссылки

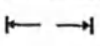
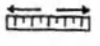
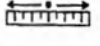
1. Palmer SC, Yandle TG, Nicholls MG, Frampton CM, Richards AM. Regional clearance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide from human plasma. *Eur J Heart Fail* 2009;11:832–839.
2. Ibrahim N., Januzzi J, Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure *Circ Res*. 2016;123:614-629.
3. Vodovar et al., Post-translational modifications enhance NT-proBNP and BNP production in acute decompensated heart failure, *European Heart Journal* (2014) 35, 3434–3441.
4. McFarlane S. et al., Role of the Natriuretic Peptide System in Cardiorenal Protection *Arch Intern Med*. 2003;163(22): 2696–2704.
5. Gaggin H. and Januzzi J., The past, the present, and the future of natriuretic peptides in the diagnosis of heart failure *European Heart Journal Supplements* (2018) 20 (Supplement G), G11–G20.
6. Kimmenade R.J., et al., Renal Clearance of B-Type Natriuretic Peptide and Amino Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide *J Am Coll Cardiol* 2009;53:884–90.
7. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992;10:1111–1114.
8. Omeland T, Hagve TA. Natriuretic peptides: physiologic and analytic considerations. *Heart Fail Clin* 2009; 5:471–487.
9. Masson S. et al., Direct Comparison of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in a Large Population of Patients with Chronic and Symptomatic Heart Failure: The Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data *Clinical Chemistry* (2006) 52:8 1528–1538.
10. Ponikowski P. et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* (2016) 18, 891–975.
11. Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977–982.
12. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
13. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289:194–202.
14. Yancy C., et al, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure Circulation. 2013; 128:e240-e327.
15. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet*. 1997;350:829–33.
16. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999;20:447–55.
17. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009; 119:e391–479.
18. Januzzi JL et al., NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study *Eur Heart J*. 2006 Feb;27(3):330–337.
19. Januzzi JL. et al., The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005 Apr 15;95(8):948–54.
20. Yancy C., et al, 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure; *Circulation*. 2017;136:e137–e161.
21. Januzzi JL. et al., N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study, *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar 20;71(11):1191–1200.
22. Hildebrandt, P. et al., Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing to Assist the Diagnostic Evaluation of Heart Failure in Symptomatic Primary Care Patients. *American Journal of Cardiology*, Volume 101, Issue 3, S25 - S28.
23. Gustafsson, Finn et al., Diagnostic and Prognostic Performance of N-Terminal ProBNP in Primary Care Patients With Suspected Heart Failure, *Journal of Cardiac Failure*, Volume 11, Issue 5, S15 - S20.
24. Zaphiriou A. et al., The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537–541.
25. Pan, Yesheng et al., "NT-proBNP test with improved accuracy for the diagnosis of chronic heart failure." *Medicine* vol. 96,51 (2017): e9181. doi:10.1097/MD.00000000000009181.
26. Fuat A. et al., The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;56:327–333.
27. Omeland T, White HD. State of the art: Blood biomarkers for risk stratification in patients with stable ischemic heart disease. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):165–176.
28. Weber M. et al., N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide Assessment Provides Incremental Prognostic Information in Patients With Acute Coronary Syndromes and Normal Troponin T Values Upon Admission, *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(12):1188–1195.
29. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110(2):128–134.
30. Khan SQ, Narayan H, Ng KH, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome. *Clinical Science*. 2009;117(1):31–39.
31. Lorgis L, Zeller M, Dentan G, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly people with acute myocardial infarction: Prospective observational study. *BMJ (Online)*. 2009;338(7704):1195.
32. Zdravkovic V, Mladenovic V, Colic M, et al. NT-proBNP for prognostic and diagnostic evaluation in patients with acute coronary syndromes. *Kardiologia Polska*. 2013;71(5):472–479.
33. Almeida R, Mariano L, Gavina C, et al. The value of NT-proBNP in early risk stratification of acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol*. 2006;25(1):71–75.
34. Norgaard BL, Terkelsen CJ, Riiskjaer M, et al. Risk prediction in acute coronary syndrome from serial in-hospital

- measurements of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Heart Fail Care* 2018;10(3): 25-31.
35. James SK, Lindahl B, Siegbart A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and other biomarkers for the separate prediction of mortality and subsequent hospitalization in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Optimize Use of Biomarkers (GUSTO-III) substudy. *Circulation* 2008;118(3):275-284.
36. James SK, Lindback J, Tilly L, et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndrome: a GUSTO-III substudy. *J Am Coll Cardiol* 2008;48(6):1146-1154.
37. Fisher C, et al., N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure. *Heart* 2009;99:879-881.
38. Lloers C, et al., Serial NT-proBNP measurements for risk stratification of patients with decompensated heart failure. *Herz*, 2010, Volume 35, Number 7, Page 453.
39. Curbelo J, et al., Comparison between inferior vena cava ultrasound, lung ultrasound, bioelectric impedance analysis, and natriuretic peptides in chronic heart failure. *Current Medical Research and Opinion*, 2019, 35:4, 705-713.
40. van Boven, N et al. "In search of an efficient strategy to monitor disease status of chronic heart failure outpatients: added value of blood biomarkers to clinical assessment." *Netherlands heart journal: monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands heart Foundation* vol. 25,11 (2017): 634-642. doi:10.1007/s12471-017-1040-x.
41. Berin R, et al., Single measurement of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide: the best predictor of long-term mortality in patients with chronic systolic heart failure. *Eur J Intern Med*. 2014 Jun;25(5):458-62.
42. Fu, Shihui et al. "The predictive capacity and additional prognostic power of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in Chinese elderly with chronic heart failure." *Clinical Interventions in aging* vol. 10 359-65. 27 Jan. 2015, doi:10.2147/CIA.S77417.
43. Omland T, White HD. State of the art: Blood biomarkers for risk stratification in patients with stable ischemic heart disease. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):165-176.
44. Blankenberg S, et al. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation*. 2008;114(3):201-208.
45. Omland T. B-type natriuretic peptides: Prognostic markers in stable coronary artery disease. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2008;8(2):217-225.
46. Kragelund C, et al., N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(7):666-675.
47. Ndrepepa G, Braun S, Niemoller K, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina. *Circulation*. 2005;112(14):2102-2107.
48. Schnabel R, Rupprecht HJ, Lackner KJ, et al. Analysis of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: Results from the AtheroGene study. *European Heart Journal*. 2005;26(3):241-249.
49. Ruwald MH, Goetze JP, Bech J, et al. NT-proBNP independently predicts long-term mortality in patients admitted for coronary angiography. *Angiology*. 2014;65(1):31-36.
50. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, et al. Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptides in Patients With Stable Coronary Artery Disease. The PEACE Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(3):205-214.
51. Harutyunyan MJ, Mathiasen AB, Winkel P, et al. High-sensitivity C-reactive protein and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with stable coronary artery disease: a prognostic study within the CLARICOR trial. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2011;71(1):52-62.
52. Mishra RK, Judson G, Christenson RH, Defilippi C, Wu AHB, Whooley MA. The Association of Five-Year Changes in the Levels of N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) with Subsequent Heart Failure and Death in Patients with Stable Coronary Artery Disease: The Heart and Soul Study. *Cardiology (Switzerland)*. 2017;137(4):201-206.
53. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AH, Schiller NB, Whooley MA. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. *JAMA*. 2007;297(2):169-176.
54. CLSI. *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI document M29-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
55. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
56. Calam RR. Specimen Processing Separator Gels: An Update. *J Clin Immunoassay*. 11:86-90; 1988.
57. CLSI. *Collection of Diagnostic Venous Blood Specimens*. 7th ed. CLSI standard GP41. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
58. CLSI. *Tubes and Additives for Venous and Capillary Blood Specimen Collection; Approved Standard—Sixth Edition*. CLSI document GP39-A6. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
59. Cauliez B., Guignery J., Marinier S., Mariau I., and Lavolaine A. Two-year stability of NT-proBNP in frozen samples using the Roche Elecsys system. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 318-319.
60. Nowarzik, et al. Stability of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide after Storage Frozen for One Year and after Multiple Freeze-Thaw Cycles. *Clin Chem* 2003; 49: 1560-1562.
61. CLSI. *Statistical Quality Control for Quantitative Measurements: Principles and Definitions; Approved Guideline - Fourth Edition*. CLSI guideline C24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
62. CLSI. *Interference Testing in Clinical Chemistry*. 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
63. Levinson SS. The Nature of Heterophilic Antibodies and Their Role in Immunoassay Interference. *J Clin Immunoassay*. 15:108-115; 1992.
64. Elecsys Cobas e411 proBNP II assay [IFU package insert]. Mannheim, Germany: Roche Diagnostics; 2017.
65. James L Januzzi, Annabel A Chen-Tournoux, Gordon Moe (2008). "Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide

- testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms", *Am J Cardiol* 2008;101 (3A): 29-38.
66. Roland van Kimmenade, Yigal M. Pinto, and James L. Januzzi (2008). "Importance and Interpretation of Intermediate (Gray Zone) Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic". *Am. J. Cardiol, Volume 101, Issue 3*, S39-S42.
 67. Zweig MH, Campbell G. Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots: A Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine. *Clin Chem*. 1993;39(4):561-577.
 68. Bamber D. The Area above the Ordinal Dominance Graph and the Area below the Receiver Operating Characteristic Graph. *Journal of Mathematical Psychology*. 1975;12:387-415.
 69. Clopper CJ, Pearson ES. The use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case for the Binomial. *Biometrika*. 1934;26:404-413.
 70. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 10: further nonparametric methods. *Critical Care*. 2004;8:196-199.
 71. CLSI. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
 72. CLSI. *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples. 3rd ed.* CLSI guideline EP09c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
 73. Passing H, Bablok W. *A New Biometrical Procedure of testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods*. *J. Clin Chem Biochem*. 21: 709-720, 1983.
 74. CLSI. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition*. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.

Пояснение условных обозначений

Следующие символы могут быть использованы на этикетках продукта.

	Не использовать повторно		Верхний предел температуры		Диапазон
	Использовать до даты истечения срока годности (год-месяц-день)		Нижний предел температуры		Диапазон средних значений
	Код партии или номер партии		Ограничение температуры		Средняя точка
	Серийный номер		Ознакомьтесь с версией "n" инструкций по применению		Проверено
	Номер по каталогу или код продукта		Внимание! Инструкции по применению изменены		Заменяется
	Осторожно		Для использования в штативе 1 для картриджей с тест-чипами		Достаточно для "n" тестов
	Беречь от влаги (защитить от влаги/сырости)		Для использования в штативе 2 для картриджей с тест-чипами		Устройство медицинской диагностики в лабораторных условиях
	Производитель		Международная система единиц (СИ)		Der Grüne Punkt (зеленая точка) Производитель следует нормативным требованиям при использовании некоторых упаковочных материалов
	Дата производства		Условные единицы		Оцененное в лаборатории стандартное отклонение
	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе		Значение		Очень опасный для здоровья
	Коррозионный		Воспламеняющийся		Токсичный в водной или окружающей среде
	Опасный для здоровья		Очень токсичный		

ГАРАНТИИ

Орто-Клиникал Диагностика гарантирует, что изделие применимо для заявленного назначения. Все изделия готовы для использования до указанного срока годности и в случае соблюдения всех требований по хранению, транспортировке, целостности упаковки и процедуре использования, указанных в инструкции по применению,

УТИЛИЗАЦИЯ

Необходимо соблюдать осторожность при обращении с материалами, полученными из крови человека или животных.

Необходимо рассматривать все гемоматериалы, как потенциально инфицированные.

Утилизация отходов должна быть в соответствии с международными требованиями, федеральным и локальным законодательством.

Согласно СанПиН 2.1.7.2790-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами" изделие может быть отнесено к классу Б.

Обзор изменений:

Дата	ОБЗОР Изменений
20-03-2020	Добавлен раздел «Транспортировка» Добавлен раздел «Гарантии» Добавлен раздел « Утилизация» Добавлен адрес уполномоченного представителя производителя в РФ Добавлен номер регистрационного удостоверения Сделаны незначительные изменения в форматировании разделов и редактирование

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

ООО Орто-Клиникал Диагностикс

143026, Россия, Московская область, г. Одинцово, деревня

Сколково, ул. Новая, дом 100, лит.А,А

Тел: +7 (499) 951-26-12

Регистрационное удостоверение в РФ:



Ortho-Clinical Diagnostics
1500 Boulevard Sebastien Brant
B.P. 30355
67411 Illkirch
CEDEX, France



Ortho-Clinical Diagnostics
Felindre Meadows
Pencoed
Bridgend
CF35 5PZ
United Kingdom (Великобритания)

Произведено по лицензии Roche Diagnostics US 5,786,163

VITROS является товарным знаком компании Орто-Клиникал Диагностикс.
Упомянутые в данном документе торговые марки сторонних производителей принадлежат соответствующим владельцам.
© Ortho Clinical Diagnostics, 2019-2020.

Ortho Clinical Diagnostics

ИНСТРУКЦИЯ

NBNP2

VITROS Иммунодиагностические продукты Набор контролей VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Controls)

REF 684 4507

Назначение и состав изделия

Предназначается только для диагностики *in vitro*.

VITROS Иммунодиагностические продукты Набор контролей VITROS NT-proBNP II (VITROS NT-proBNP II Controls) для иммунодиагностического определения N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом усиленной хемилюминесценции на анализаторах серии VITROS в составе

1. Контроль 1 – 1 флакон, 3,0 мл
2. Контроль 2 – 1 флакон, 3,0 мл
3. Контроль 3 – 1 флакон, 3,0 мл

Для подтверждения качества анализа при иммунодиагностическом количественном определении N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке и плазме человека (EDTA или гепарин) на анализаторах серии VITROS (VITROS ECI/ECIQ, VITROS 3600, VITROS 5600, VITROS XT7600).

Предупреждения и меры предосторожности

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Потенциально инфицированный материал

Обращайтесь с материалом как с источником инфекции.

Проявляйте осторожность, работая с материалами человеческого происхождения. Все образцы следует рассматривать, как потенциально инфицированные. Ни один метод тестирования не дает полной гарантии отсутствия вируса гепатита В, вируса гепатита С (ВГС), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ 1 и 2) или других возбудителей инфекций. Обращение, использование, хранение и утилизация твердых и жидких отходов от образцов и компонентов теста должны проводиться в соответствии с процедурами, определенными национальными руководствами и нормами в отношении техники безопасности при работе с биологически опасными материалами (например, документ CLSI M29).¹

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ!



Материалы в комплекте поставки

1 набор контролей уровней 1, 2 и 3 по 3,0 мл. Рекombинантный NT-proBNP в сыворотке человека/буферной матрице с ЭДТА и противомикробным средством*.
*0.00027% азида натрия

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Пипетка, контейнеры для образцов.

Контроли, хранение, подготовка и использование

Контроли	Условия хранения	Стабильность
Не открытый	В замороженном виде $\leq -20^{\circ}\text{C}$	До истечения срока годности
Открытый	В охлажденном виде $2-8^{\circ}\text{C}$	30 дней

* Наборы контролей VITROS NT-proBNP II поставляются в замороженном виде.

- Набор контролей VITROS NT-proBNP II предназначен для использования до истечения срока годности, указанного на коробке, при хранении и обращении в соответствии с указаниями. Не использовать после истечения срока годности.
- Разморозьте при температуре 15–30 °C и дайте отстояться как минимум 30 минут. Переверните 3 раза, чтобы обеспечить перемешивание перед использованием. Не встряхивать!
- После оттаивания хранить в оригинальных контейнерах. Не отбирайте меньшие аликвоты.
- Тщательно перемешайте контроли переворачиванием и нагрейте до 15–30 °C перед использованием.
- Храните контроли в оригинальных контейнерах с пробками, чтобы избежать загрязнения и испарения. Во избежание испарения ограничивайте время нахождения контролей в системе. См. инструкцию по эксплуатации системы.
- После использования как можно скорее верните реагент назад на хранение при температуре 2–8 °C.
- В систему необходимо ввести статистику базового уровня для контролей. См. инструкцию по эксплуатации системы.
- В систему следует ввести срок годности контролей. См. инструкцию по эксплуатации системы.

Транспортировка

Морозильник при –20 °C.

Процедура тестирования

Загрузите контроль в систему путем внесения аликвоты в контейнер для образца (принимая во внимание объем, необходимый для проведения теста, и минимальный объем заполнения контейнера). Обработывайте таким же образом, что и образцы, согласно инструкции, прилагающейся к VITROS иммунодиагностическому продукту Реагенты VITROS NT-proBNP II в кассете, и инструкции по применению калибратора.

Примечание. Не используйте продукт с видимыми повреждениями.

Дополнительную информацию о процедурах для контроля качества см. в инструкции по эксплуатации системы. Продукция и системы могут быть недоступны в некоторых странах.

Исходные статистические данные

Значения для конкретной серии см. в брошюре «Значения для контрольных образцов», поставляемой вместе с продуктом.

Ссылки

1. CLSI. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Fourth Edition*. CLSI document M29-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.

Пояснение условных обозначений

Следующие символы могут быть использованы на этикетках продукта.

	Не использовать повторно		Верхний предел температуры		Диапазон
	Использовать до даты истечения срока годности (год-месяц-день)		Нижний предел температуры		Диапазон средних значений
	Код партии или номер партии		Ограничение температуры		Средняя точка
	Серийный номер		Ознакомиться с версией "n" инструкции по применению		Проверено
	Номер по каталогу или код продукта		Внимание! Инструкция по применению изменена		Земская
	Осторожно		Для использования в штативе 1 для картриджей с тест-чипами		Достаточно для "n" тестов
	Беречь от влаги (защитить от влаги/влажности)		Для использования в штативе 2 для картриджей с тест-чипами		Устройство медицинской диагностики в лабораторных условиях
	Производитель		Международная система единиц (СИ)		Dot on Line Point (запечатан точка). Производитель следует нормативным требованиям при использовании некоторых упаковочных материалов
	Дата производства		Условные единицы		Оцененное в лаборатории стандартное отклонение
	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе		Значение		Очень опасный для здоровья
	Коррозионный		Воспламеняющийся		Токсичный в водной или окружающей среде
	Опасный для здоровья		Очень токсичный		

ГАРАНТИИ

Орто-Клиникал Диагностика гарантирует, что изделие применимо для заявленного назначения. Все изделия готовы для использования до указанного срока годности и в случае соблюдения всех требований по хранению, транспортировке,

целостности упаковки и процедуре использования, указанных в инструкции по применению.

Необходимо соблюдать осторожность при обращении с материалами, полученными из крови человека или животных. Необходимо рассматривать все гемоматериалы, как потенциально инфицированные.

Утилизация отходов должна быть в соответствии с международными требованиями, федеральным и локальным законодательством.

Согласно СанПиН 2.1.7.2790-10 Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами изделие может быть отнесено к классу Б.

Дата	ОБЗОР Изменений
20-08-2020	Добавлен раздел «Транспортировка» Добавлен раздел «Гашение» Добавлен раздел «Утилизация» Добавлен раздел «Информационного представителя производителя в РФ» Добавлен раздел «Получение сертификата соответствия» Сделаны изменения в форматировании разделов и редактирование

ООО Орто-Клиникал Диагностика
143026, Россия, Московская область, г. Едичново,
деревня Сколково, ул. Новая, дом 100, лит. АА
Тел: +7 (499) 951-28-12

Условия поставки: все поставки осуществляются в соответствии со стандартными условиями компании Ortho-Clinical Diagnostics или ее дистрибьюторов. Условия всегда можно запросить для ознакомления.



Ortho-Clinical Diagnostics 1500
Boulevard Sebastien Brant B.P.
30355
67411 Illkirch
CEDEX, France



Ortho-Clinical Diagnostics
Felindre Meadows
Pencoed
Bridgend
CF35 5PZ
United Kingdom
(Великобритания)

VITROS является товарным знаком компании Орто-Клиникал Диагностика
© Ortho Clinical Diagnostics, 2019.

Ortho Clinical Diagnostics

Я, ФИЛЛИП ДЖОНС, Виндзор Хаус, Виктория Стрит, Виндзор, Беркшир, Англия, нотариус, в силу закона уполномоченный на совершение нотариальных действий,

НАСТОЯЩИМ ПОДТВЕРЖДАЮ И СВИДЕТЕЛЬСТВУЮ:

что у меня нет каких-либо оснований подвергать сомнению подлинность прилагаемого документа, а именно «ЭКСПЛУАТАЦИОННАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ» от 26 ноября 2020 года, подписанного от имени и по поручению компании «Орто-Клиникал Диагностикс» (Ortho-Clinical Diagnostics) Джейсоном Шихи, старшим сотрудником отдела нормативно-правового регулирования.

В ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ВЫШЕИЗЛОЖЕННОГО я скрепляю настоящий документ своей подписью и должностной печатью в вышеуказанном г. Виндзоре, сегодня, в понедельник, 30 ноября 2020 года.

**<подписано>
ФИЛЛИП ДЖОНС
Нотариус**

44 (0) 1753 851 591

Пожизненная лицензия

**Прошито и скреплено печатью нотариуса:
<Круглая рельефная печать нотариуса:
ФИЛЛИП ХОВАРД ДЖОНС; НОТАРИУС; АНГЛИЯ>**

Регулируется канцелярией суда архиепископа Кентерберийского

<Надпись от руки: 26 ноября 2020 года>

<подписано>

Старший сотрудник отдела нормативно-правового регулирования

<Штамп: Орто-Клиникал Диагностикс;
Пенкюд, Великобритания>

2020

Перевод данного текста выполнен переводчиком Краплиным Денисом Александровичем

Российская Федерация

Город Москва.

Тринадцатого января две тысячи двадцать первого года.

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Краплина Дениса Александровича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 4 - 1115

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.

Л.В. Дейнеко

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 21 лист(-а, -ов).

Л.В. Дейнеко

Российская Федерация
Город Москва

Семнадцатого марта две тысячи двадцать первого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокшанковой Елены Евгеньевны, свидетельствую верность копию переданного мною документа.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021-

Уплачено за совершение нотариального действия:

Л.В. Дейнеко



Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью по лист(-а, -ов)