



NATRIURETICKÝ PEPTID TYPU B / (BNP)

Určené použití

BNP test systému i-STAT je určený pro diagnostiku *in vitro* pro kvantitativní měření natriuretického peptidu typu B (BNP) ve vzorcích plné krve nebo plazmy s použitím EDTA jako antikoagulantu. Měření BNP se používají jako pomůcky při diagnóze a posouzení závažnosti městnavého srdečního selhání.

Vysvětlení metody

Testovací kazeta i-STAT BNP používá metodu enzymové imunoanalýzy (ELISA) na dvou místech. Protilátky specifické pro BNP jsou umístěny na elektrochemickém snímači vyrobeném na křemíkovém čipu. Na jiném místě na křemíkovém čipu senzoru je také uložena protilátka / konjugát enzymu alkalická fosfatázy specifický pro samostatnou část molekuly BNP. Plná krev nebo vzorek plazmy se uvede do kontaktu se snímači, což umožní enzymatickému konjugátu rozpustit se ve vzorku. BNP ve vzorku se označí alkalickou fosfatázou a bude zachyceno na povrchu elektrochemického snímače během inkubační doby přibližně sedm minut. Vzorek a také přebytek enzymového konjugátu se vymyje ze snímačů. V promývací tekutině je substrát pro enzym alkalické fosfatázy. Enzym vázaný na „sendvič“ protilátka / antigen / protilátka štěpí substrát a uvolňuje elektrochemicky detekovatelný produkt. Elektrochemický (amperometrický) snímač měří tento enzymový produkt, který je úměrný koncentraci BNP ve vzorku.

Obsah

Každá kazeta i-STAT BNP poskytuje vstup vzorku, snímače k detekci BNP, dle popisu výše, a všechna nezbytná činidla potřebná k provedení testu. Kazeta obsahuje pufr a konzervanty. Seznam reaktivních složek je uveden níže:

Reaktivní složka	Biologický zdroj	Minimální množství
Protilátka/ konjugát alkalické fosfatázy	Myší IgG: Hovězí střevo	0,009 µg
IgG	Kozí IgG : Myší IgG	8,5 µg: 8 µg
Aminofenylfosfát sodný	Nevztahuje se	0,9 mg
Heparin	Vepřové střevo	0,45 IU
IgM	Myší IgM	0,3 µg

Metrologická sledovatelnost

Systémový test I-STAT pro natriuretický peptid typu B (BNP) měří koncentraci BNP v plazmě nebo plazmatickou frakci plné krve s EDTA jako antikoagulantem (jednotky měření: pg/mL nebo ng/l) pro diagnostické použití *in vitro*. Hodnoty BNP přiřazené k ovládacím prvkům systému i-STAT a materiálům pro ověřování kalibrace jsou sledovatelné k pracovnímu kalibrátoru připravenému ze syntetického BNP (Peptide International, Louisville, KY, Cat# 4212v). Ovládací prvky systému i-STAT a materiály pro ověřování kalibrace jsou validovány pro použití pouze se systémem i-STAT a přiřazené hodnoty se nesmí zaměňovat s jinými metodami. Další informace týkající se metrologické sledovatelnosti jsou k dispozici od společnosti i-STAT.

Měřitelný rozsah

Test i-STAT BNP bude hlásit 15 až 5000 pg/mL(ng/L). Vzorky pod měřitelný rozsah budou na obrazovce displeje analyzátoru ukazovat „<15 pg/mL“. Vzorky nad měřitelný rozsah budou ukazovat „>5000 pg/mL“.

Referenční rozmezí

Byly analyzovány vzorky plné krve a plazmy od 165 zdánlivě zdravých dárců. Horní 95% referenční rozmezí bylo stanoveno na 50 pg/mL(ng/L).

Poznámka: Každé zařízení by si mělo stanovit své vlastní referenční rozmezí pomocí testu i-STAT BNP.

Klinický význam

Městnavé srdeční selhání (CHF) je komplexní klinický syndrom, jehož výsledkem je snížený srdeční výdej, který je nedostatečný pro uspokojení metabolických potřeb těla.¹ Může být důsledkem dysfunkce jedné z komor při systole (kontrakci), diastole (uvolnění) nebo obou.² Nejčastější příčinou CHF je onemocnění koronárních tepen. Mezi další příčiny patří: hypertenze, myokarditida, chlopenní srdeční vady a idiopatické (neznámé) příčiny.³

Mezi běžné příznaky patří: paroxysmální noční dušnost (PND), ortopnoe, dušnost při námaze (DOE), noční kašel a periferní edém.² Mezi klinické příznaky patří zvýšený jugulární venózní tlak, nárůsty auskultace plic, přítomnost třetího srdečního ozvu a periferní edém.² Tyto příznaky a symptomy jsou bohužel proměnlivé a když jsou přítomné, jsou nespecifické, protože jiné klinické stavy, jako je chronické obstrukční plicní onemocnění, mohou vyvolat podobný klinický obraz.⁴

Natriuretický peptid typu B (BNP) je jedním z rodiny strukturně podobných peptidových neurohormonů, které také zahrnují atriální natriuretický peptid (ANP) a natriuretický peptid typu C (CNP), jejichž funkcí je regulace krevního tlaku, elektrolytické rovnováhy a objemu tekutiny. ANP je uloženo v granulích uvnitř síní a rychle se uvolňuje v reakci na roztažení síně. Naproti tomu BNP je syntetizován, ukládán a uvolňován primárně komorovým myokardem v reakci na expanzi objemu a přetížení tlaku.¹ Pre-pro-BNP (134 aminokyselin) je syntetizován v srdečních myocytech a je zpracován na prekurzorovou molekulu pro-BNP (108 aminokyselin). Pro-BNP se následně štěpí na fyziologicky aktivní BNP (32 aminokyselin) a N-terminální fragment označovaný jako N-terminální pro-BNP (76 aminokyselin).³

Četné klinické studie naznačují potenciální klinickou užitečnost plazmatického BNP u:

1. diagnóza dušnosti a CHF^{4,5}
2. detekce systolické a diastolické dysfunkce levé komory^{6,7}
3. prognóza pacientů s CHF a akutními koronárními syndromy^{8,9} a
4. léčebné monitorování pacientů s CHF^{10,11}

Hodnotu BNP pro usnadnění diagnostiky CHF u pacientů s dušností určuje více studií.¹² Studie Davis et al. měřila hladiny ANP a BNP u 52 pacientů s akutní dušností.^{12,13} Zjistili, že vstupní plazmatické koncentrace BNP odrážely konečnou diagnózu přesněji než hladiny ejekční frakce (EF) nebo plazmatické koncentrace ANP. Studie Morrison et al. také ukázala, že rychlé testování BNP může pomoci odlišit plicní etiologie od srdečních etiologií dušnosti.⁴ Kromě toho pracovní skupina Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chronického HF zahrnula použití natriuretického peptidu (např. BNP) spolu s elektrokardiografií a rentgenem hrudníku do svých pokynů pro diagnostiku nebo vyloučení HF.¹⁴

Breathing Not Properly study, prospektivní studie s 1586 pacienty z různých národů, ověřila klinickou užitečnost rychlého měření BNP, používanou ve spojení s dalšími klinickými informacemi, k diagnostice nebo vyloučení CHF na pohotovostním oddělení¹⁵. Hodnoty BNP byly mnohem vyšší u pacientů s následným CHF než u těch s nesrdeční dušností (675 pg/mL vs 110 pg/mL). Konečná hodnota BNP 110 pg/mL měla citlivost 90 % a specifitu 76 % k odlišení CHF od ostatních příčin dušnosti a konečná hodnota 50 pg/mL měla negativní predikativní hodnotu 96 %. Mezi lékaři v ED, kteří se snažili stanovit diagnózu u pacientů s dušností, byla 43 % nerozhodnost. Pokud by těmto lékařům byly k dispozici úrovně BNP, úroveň nerozhodnosti by byla snížena na 11 %. Při vícerozměrné analýze úrovně BNP vždy přispívaly k diagnostice, a to i po zvážení historie a fyzického vyšetření.

Hladiny BNP se také zvyšují u pacientů s dysfunkcí levé komory a hodnoty lze použít k posouzení závažnosti CHF, protože korelují s funkční třídou New York Heart Association (NYHA) i s prognózou pacienta.¹⁶

Studie Steg et al. V roce 2005 naznačila, že měření BNP je při identifikaci pacientů s CHF důsledně lepší než jediné echokardiografické stanovení EF levé komory, bez ohledu na prahovou hodnotu.¹⁶ Dvourozměrná echokardiografie byla při diagnostice CHF méně citlivá než jediné stanovení BNP. Obě proměnné však mají označenou přídatnou diagnostickou hodnotu a pokud jsou kombinovány, mají mnohem lepší přesnost ve srovnání s každou z těchto metod. Na základě toho je zřejmé, že je-li to možné, měly by být tyto proměnné používány společně.¹⁶

Studie rovněž naznačují, že BNP má také rostoucí roli při prognostickém hodnocení pacientů se srdečním selháním.¹⁷ BNP je spolehlivý prognostický ukazatel pro pacienty s CHF ve všech stádiích onemocnění a zdá se, že je lepším prediktorem přežití než mnoho tradičních prognostických ukazatelů, jako je například třída New York Heart Association, hodnoty kreatininu v séru a možná ejekční frakce levé komory.¹⁸ Relativní riziko úmrtí se zvyšuje o přibližně 35 % na každé zvýšení BNP u pacientů s CHF o 100 pg/ml.¹⁸ Zvýšené hodnoty BNP také predikují přežití u pacientů, o nichž není známo, že mají CHF, s dvojnásobným rizikem u pacientů s hodnotou BNP > 20 pg/ml.¹⁸

Ukázalo se také, že BNP předpovídá morbiditu a mortalitu i u jiných kardiovaskulárních stavů, jako jsou například akutní koronární syndromy a akutní infarkt myokardu.¹⁹ Pacienti s ACS se zvýšenými hladinami BNP mají po infarktu myokardu vyšší míru srdečních komplikací a vyšší úmrtnost.

Když byl panel neurohormonů (včetně BNP a katecholeminů) měřen jeden až čtyři dny po akutním infarktu, byl BNP jediným nezávislým prediktorem pozdní ejekční frakce (EF <40 %) a byl nejsilnějším prediktorem úmrtí do čtyř měsíců po infarktu.²⁰ U 2525 pacientů s AMI byla velikost zvýšení BNP spojená s úmrtností, srdečním selháním a opakovaným výskytem infarktu při 30 dnech i 10 měsících.⁸ Strategie kombinující EF a BNP zlepšila stratifikaci rizika nad úroveň při použití jen jednoho z těchto prediktorů.²¹

OČEKÁVANÉ HODNOTY

Populace bez srdečního selhání

Vzorky plazmy od 890 jedinců (465 žen, 425 mužů), u nichž nebyla diagnostikována srdeční selhání, byly testovány pomocí testu AxSYM® BNP. Do této populace byli zahrnuti nehospitalizovaní pacienti s onemocněním ledvin (ne na dialýze), cukrovkou, hypertenzí a chronickým obstrukčním plicním onemocněním. Hladiny BNP u pacientů s onemocněním ledvin, diabetem, hypertenzí a chronickým obstrukčním plicním onemocněním se statisticky nelišily od populace zdánlivě zdravých jedinců. Údaje z této studie jsou uvedeny v následující tabulce.*

Populace bez srdečního selhání – vše (věkové skupiny)						
	Všechny skupiny	<45 let	45 – 54 let	55 – 64 let	65 – 74 let	Více než 75 let
Velikost vzorku (N=)	890	205	146	171	248	120
Medián (pg/mL)	21	17	9	24	23	31
Střední hodnota (pg/mL)	39	28	21	37	47	63
SD (pg/mL)	66	36	30	48	80	109
95. percentil	135	85	87	119	160	254
Procentní podíl < 100 pg/mL	91,5%	96,6%	95,2%	94,2%	87,1%	83,3%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maximum (pg/mL)	907	263	142	380	907	837

Populace bez srdečního selhání – muži (věkové skupiny)						
	Všechny skupiny	<45 let	45 – 54 let	55 – 64 let	65 – 74 let	Více než 75 let
Velikost vzorku (N=)	425	107	71	94	115	38
Medián (pg/mL)	14	12	1	17	21	37
Střední hodnota (pg/mL)	30	23	9	26	47	49
SD (pg/mL)	61	34	14	45	96	51
95. percentil	104	73	40	80	150	121
Procentní podíl < 100 pg/mL	94,8%	97,2%	100,0%	97,9%	88,7%	89,5%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maximum (pg/mL)	907	200	57	380	907	254

Populace bez srdečního selhání – ženy (věkové skupiny)						
	Všechny skupiny	<45 let	45 – 54 let	55 – 64 let	65 – 74 let	Více než 75 let
Velikost vzorku (N=)	465	98	75	77	133	82
Medián (pg/mL)	26	23	23	37	23	25
Střední hodnota (pg/mL)	46	34	34	51	46	69
SD (pg/mL)	70	37	36	48	63	126
95. percentil	150	89	111	155	159	266
Procentní podíl < 100 pg/mL	88,4%	95,9%	90,7%	89,6%	85,7%	80,5%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maximum (pg/mL)	837	263	142	230	374	837

* Reprezentativní data, výsledky v jednotlivých laboratořích se od těchto dat mohou lišit.

Referenční rozsah by měl být vzhledem k demografickým rozdílům v populaci stanoven v každé laboratoři.

Populace se srdečním selháním

Vzorky plazmy od 693 pacientů (231 žen, 462 mužů), u nichž byla diagnostikována srdeční selhání, byly testovány pomocí testu AxSYM BNP. Všichni pacienti v této populaci byli kategorizováni podle funkčního klasifikačního systému publikovaného New York Heart Association (NYHA).²² Tento systém rozděluje pacienty se srdečním selháním do jedné ze čtyř kategorií zvyšující se progrese onemocnění (třídy I až IV) na základě subjektivního posouzení klinických příznaků a symptomů pacienta. Údaje z této studie jsou uvedeny v následující tabulce.*

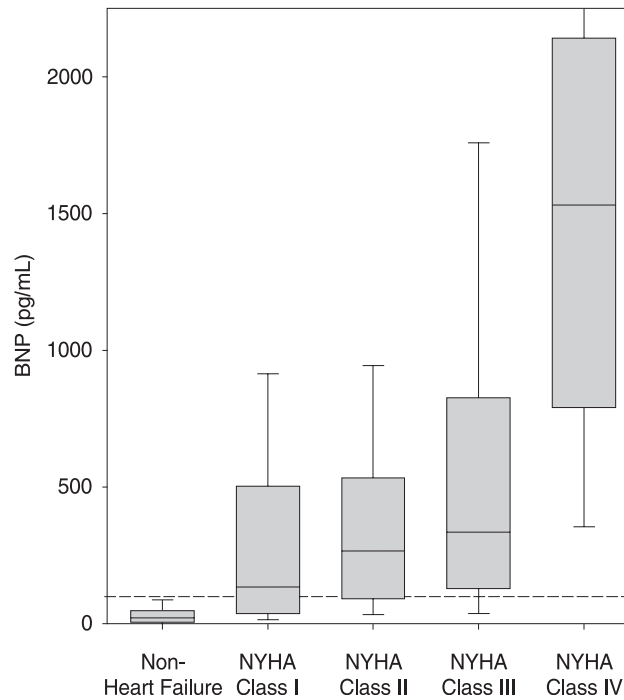
Populace se srdečním selháním – všichni					
Funkční klasifikace NYHA					
	Všechny skupiny	I	II	III	IV
Velikost vzorku (N=)	693	124	319	190	60
Medián (pg/mL)	298	133	266	335	1531
Střední hodnota (pg/mL)	578	320	432	656	1635
SD (pg/mL)	771	388	574	841	1097
5. percentil	14	9	15	12	188
95. percentil	2154	1257	1534	2516	>4000
Procentní podíl ≥ 100 pg/mL	74,2%	58,1%	73,0%	79,0%	98,3%
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maximum (pg/mL)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

Populace se srdečním selháním – muži					
<i>Funkční klasifikace NYHA</i>					
	Všechny skupiny	I	II	III	IV
Velikost vzorku (N=)	462	94	215	121	32
Medián (pg/mL)	268	122	258	293	1645
Střední hodnota (pg/mL)	524	314	409	597	1646
SD (pg/mL)	719	390	539	821	1032
5. percentil	12	9	14	22	265
95. percentil	1976	1281	1356	2288	3654
Procentní podíl ≥ 100 pg/mL	71,0%	56,4%	70,7%	76,0%	96,9%
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maximum (pg/mL)	>4000	1408	3782	>4000	>4000

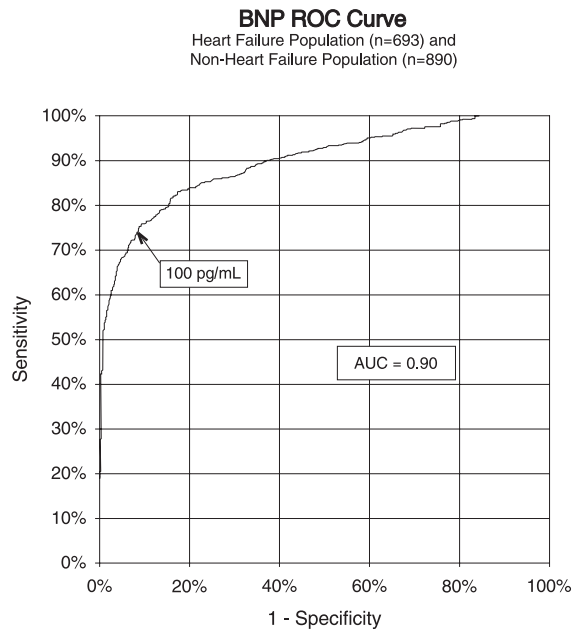
Populace se srdečním selháním – ženy					
<i>Funkční klasifikace NYHA</i>					
	Všechny skupiny	I	II	III	IV
Velikost vzorku (N=)	231	30	104	69	28
Medián (pg/mL)	385	174	298	466	1408
Střední hodnota (pg/mL)	685	341	481	760	1623
SD (pg/mL)	858	388	641	870	1186
5. percentil	16	14	21	12	244
95. percentil	2593	1022	2031	2718	>4000
Procentní podíl ≥ 100 pg/mL	80,5%	63,3%	77,9%	84,1%	100,0%
Minimum (pg/mL)	0	10	0	0	173
Maximum (pg/mL)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

* Reprezentativní data, výsledky v jednotlivých laboratořích se od těchto dat mohou lišit.

Následuje krabicový graf pro populaci klinické studie, rozdělený pomocí klasifikace NYHA. Vodorovná tečkovaná čára zde představuje doporučenou hodnotu prahu rozhodování pro analýzu AxSYM BNP, která je 100 pg/ml. Na podporu předchozích zpráv z odborné literatury ²³ tyto údaje ukazují progresivní nárůst koncentrací BNP se zvýšením klasifikace NYHA. Tato analýza ukazuje, že měření BNP poskytují objektivní informace pro použití při hodnocení závažnosti srdečního selhání.



Data z výše uvedené klinické studie byla použita k vytvoření křivky ROC prahu rozhodování BNP vůči klinické citlivosti a specifitě, jak je ukázáno v následujícím grafu. Při prahu rozhodování 100 pg/mL analýza BNP v této studii prokázala klinickou senzitivitu 74,2 % a specifitu 91,5 %. Oblast pod křivkou (AUC) je 0,90 (0,86 až 0,92, 95 % CI).



Kalibrátory BNP systému i-STAT jsou sledovatelné vůči internímu referenčnímu standardu, který byl připraven gravimetricky se syntetickým BNP. Interní referenční standard byl podroben jednorázovému přiřazení hodnot, aby byl v souladu s testem ARCHITECT BNP s prahem rozhodování 100 pg/ml.

Na základě údajů publikovaných organizací American Heart Association v publikaci „2000 Heart and Stroke Statistical Update“²⁴ a na základě věkové struktury populace Spojených států byla provedena věková analýza populací se srdečním selháním a bez srdečního selhání.²⁵ Věkové rozdělení v populaci zamýšleného použití jsou přibližně následující: osoby mladší 45 let tvoří 9 %, osoby 45–54 let tvoří 11 %, osoby 55–64 let tvoří 22 %, osoby 65–74 let tvoří 26 % a osoby ve věku 75 a více let tvoří 32 %. Výsledná společná hodnota AUC je 0,87 (0,85 až 0,90, 95 % CI).

Klinická citlivost a specifická při použití rozhodovacího prahu 100 pg/mL je uvedena v následující tabulce.*

Muži (věková skupina)						
	Všechny skupiny	<45 let	45 – 54 let	55 – 64 let	65 – 74 let	Více než 75 let
Senzitivita	71,0% (328/462)	47,1% (8/17)	57,1% (24/42)	57,3% (51/89)	70,6% (115/163)	86,1% (130/151)
Interval spolehlivosti 95 %	66,6 až 75,1 %	23,0 až 72,2%	41,0 až 72,3%	46,4 až 67,7%	62,9 až 77,4%	79,5 až 91,2%
Specifická	94,8% (403/425)	97,2% (104/107)	100,0% (71/71)	97,9% (92/94)	88,7% (102/115)	89,5% (34/38)
Interval spolehlivosti 95 %	92,3 až 96,7%	92,0 až 99,4%	94,9 až 100,0%	92,5 až 99,7%	81,5 až 93,8%	75,2 až 97,1%

Ženy (věková skupina)						
	Všechny skupiny	<45 let	45 – 54 let	55 – 64 let	65 – 74 let	Více než 75 let
Senzitivita	80,5% (186/231)	44,4% (4/9)	73,3% (11/15)	50,0% (13/26)	80,6% (58/72)	91,7% (100/109)
Interval spolehlivosti 95 %	74,8 až 85,4%	13,7 až 78,8%	44,9 až 92,2%	29,9 až 70,1%	69,5 až 88,9%	84,9 až 96,2%
Specifická	88,4% (411/465)	95,9% (94/98)	90,7% (68/75)	89,6% (69/77)	85,7% (114/133)	80,5% (66/82)
Interval spolehlivosti 95 %	85,1 až 91,2%	89,9 až 98,9%	81,7 až 96,2%	80,6 až 95,4%	78,6 až 91,2%	70,3 až 88,4%

* Reprezentativní data, výsledky v jednotlivých laboratořích se od těchto dat mohou lišit.

Pracovní charakteristiky

Data přesnosti byla získávána následujícím způsobem: Duplikáty každé kontrolní kapaliny se testovaly denně po dobu 20 dnů na každé ze 3 šarží kazet, celkem tedy 434 opakovaných měření. Zprůměrované statistiky jsou uvedeny níže.

Data nepřesnosti plné krve byla shromážděna následujícím způsobem: vzorky plné krve od 5 zdravých dárců byly obohaceny na nízké, střední a vysoké koncentrace BNP, čímž bylo získáno 15 vzorků, z nichž každý byl měřen na 10 kazetách i-STAT BNP z jedné šarže kazet; použity byly tři šarže kazet. Střední koncentrace BNP ve vzorku se pohybovala v rozmezí od 84 do 3925 pg/mL a nepřesnost ve vzorku (% CV) se pohybovala v rozmezí od 3,4 do 9,4 %; průměrná koncentrace BNP a nepřesnost byly 1464 pg/mL a 6,5 %, v tomto pořadí.

Data srovnávací metody byla sbírána pomocí pokynů CLSI EP9-A2.²⁶ Vzorky venózní krve byly shromážděny do evakuovaných zkumavek EDTA a byly analyzovány duplicitně na systému i-STAT. Část vzorku byla centrifugována a oddělená plazma byla zanalyzována duplicitně na systému i-STAT a srovnávací metodou do 1 hodiny od odběru. Demingova regresní analýza²⁷ byla provedena u prvního měření každého vzorku. V tabulce porovnání metod je „n“ počet vzorků v první sadě dat, Sxx a Syy jsou odhady nepřesnosti určené na základě duplikátů porovnání metod a metod systému i-STAT, v tomto pořadí. Sy.x je standardní chyba odhadu a „r“ je korelační koeficient.* Porovnání metod se může na jednotlivých pracovištích lišit kvůli způsobu zpracování vzorků, kalibraci srovnávací metody a dalším specifickým proměnných daného pracoviště.

Test i-STAT BNP je určen pro kvantifikační měření BNP ve vzorcích plné krve nebo plazmy. Ze vzorků odebraných od 25 nominálně zdravých dárců byla připravena série vzorků pro porovnání výsledků z plné krve a z plazmy. Pro každého dárce byly nejprve plná krev (neošetřená) i plazma získány odstředěním simultánně na dvou duplikovaných testovacích kazetách i-STAT BNP. Vzorek plné krve byl potom obohacen o BNP a po krátkém temperovacím období byl vzorek plazmy připraven odstředěním a vzorky plné krve a plazmy byly simultánně dvakrát zpracovány. Byly použity tři šarže testovacích kazet i-STAT BNP, přičemž pro každého dárce byla použita jedna šarže. Výsledky Demingovy regrese plné krve vs. plazmy (osa x) pro všechny vzorky jsou shrnuty níže ([BNP] <5000 pg/ml) a samostatně pro vzorky s [BNP] <1000 pg/ml.

* Zde je pro připomínku shrnuto obvyklé varování, které se týká regresní analýzy. Pro jakýkoli analyt: „pokud jsou data v krátkém rozmezí, budou odhady regresních parametrů relativně nepřesné a mohou být zesílené. Predikce provedené na základě těchto odhadů proto mohou být neplatné.“²⁶ Při překonávání tohoto problému lze použít jako vodítko k určení přiměřenosti rozsahu srovnávací metody korelační koeficient, „r“. Rozsah dat lze považovat za přiměřený pro účely vodítka v případě, že je $r > 0,975$.

Data přesnosti (pg/mL)

Řízení vody	Průměr	%CV (průběžná)	%CV (celková)
Úroveň 1	126	9,0	11,1
Úroveň 2	1551	6,6	8,1
Úroveň 3	3337	8,0	9,8

Porovnání metod

Abbott ARCHITECT	
N	433
Střední hodnota (pg/mL)	482,1
Sxx (pg/mL)	38,1
Syy (pg/mL)	97,6
Sklon	0,971
Průsečík	-14,4
Sy.x	198,0
Xmin	5
Xmax	4797,7
Korelace, r	0,972

Vyváženost plné krve a plazmy (osa x)

	Plazma([BNP]<5000 pg/mL)	Plazma([BNP]<1000pg/mL)
N	49	36
Střední hodnota (pg/mL)	776	146
Sxx (pg/mL)	122,0	18,5
Syy (pg/mL)	98,1	16,5
Sklon	0,946	1,01
Průsečík	50,2	-0,2
Sy.x	107,3	28,3
Xmin	0	0
Xmax	4173	922
Korelace, r	0,997	0,996

Analytická citlivost

Limit blanku (běžně nazývaný analytická citlivost) byl odhadnutý na 14 pg/mL výpočtem dvojnásobku celkové nepřesnosti zjištěné použitím plazmatického materiálu ochuzeného o BNP (měřeno jako <5 pg/mL BNP) během 20denní studie nepřesnosti pomocí tří samostatných šarží BNP kazet a 6 analyzátorů i-STAT 1.

Analytická specifita

Metoda BNP je specifická pro natriuretický peptid typu B. Při koncentracích 1000 pg/mL a 20 000 pg/mL byly testovány následující svalové proteiny a bylo zjištěno, že nemají detekovatelnou zkříženou reaktivitu pro BNP: ANP, CNP a N-terminální pro-BNP.

Výtěžnost

Linearita ředění testu i-STAT BNP byla zkoumána pomocí vzorků EDTA plné krve a plazmy získaných od 3 různých dárců. Pro každého dárce byl připraven původní negativní vzorek BNP a obohacený vzorek BNP. Tento proces poskytl tři pozitivní vzorky BNP plné krve, které byly poté duplicitně testovány pro každou ze 3 samostatných šarží kazet i-STAT BNP. Tyto vzorky plné krve byly poté naředěny pomocí stejné hmotnosti původní neošetřené plné krve a duplicitně analyzovány. Na základě těchto údajů plné krve byla vypočítána výtěžnost BNP.

Vzorek plné krve	Koncentrace (pg/ml)	Ředěná koncentrace (pg/ml)	Procentní výtěžnost
A	590	312	106%
B	2765	1429	103%
C	5123	2803	109%

Plazma získaná od těchto tří dárců byla kombinována ve všech párových kombinacích a ve stejných hmotnostech. Tyto kombinace byly poté duplicitně testovány pro každou ze 3 samostatných šarží kazet i-STAT BNP. Výtěžnost BNP pro každou dvojici byla vypočítána z průměru 6 výsledků.

Vzorek krevní plazmy	Koncentrace (pg/mL)	Ředěná koncentrace (pg/mL)	Procentní výtěžnost
A	590	—	—
B	2764	—	—
C	5123	—	—
A+B	—	1570	94%
B+C	—	3992	101%
A+C	—	2734	96%

Vzorek plazmy byl obohacen o BNP na hodnotu přibližně 5000 pg/mL a koncentrace byla stanovena dvojným měřením pomocí testovacích patron i-STAT BNP; výsledek byl určen v rozmezí do 200 pg/mL od zamýšleného cíle. Tento vzorek byl vystaven sérii ředění čerstvou, neupravenou plazmou, aby byl připraven rozsah koncentrací. Koncentrace každého vzorku/ředění byla vypočtena na základě změřené koncentrace počátečního roztoku a provedených ředění. Zředěné vzorky byly poté změřeny na testovacích kazetách i-STAT BNP (N = 6–10). Tento postu byl poté opakován se vzorkem plné krve. Výsledky z těchto experimentů jsou shrnuty v následující tabulce.

Vzorek	Ředění	Vypočítaný [BNP] (pg/mL)	Měřený [BNP] (pg/mL)	Procentní výtěžnost
Plazma	1	52	57	110%
Plazma	2	104	114	110%
Plazma	3	259	265	103%
Plazma	4	518	560	108%
Plazma	5	1036	1002	97%
Plazma	6	2072	2277	110%
Plazma	7	3107	3384	109%
Plazma	8	4143	4222	102%
Plná krev	1	44	41	93%
Plná krev	2	88	88	100%
Plná krev	3	269	287	107%
Plná krev	4	537	554	103%
Plná krev	5	725	720	99%
Plná krev	6	1450	1367	94%
Plná krev	7	3042	2826	93%
Plná krev	8	4056	3856	95%

Omezení testu

Frekvence potlačených výsledků je ovlivněna atmosférickým tlakem. Potlačené výsledky se mohou při vyšších nadmořských výškách (snížený barometrický tlak) zvyšovat a pokud je testování prováděno ve výšce nad 7500 stop nad mořem, mohly by zůstat perzistentní. Pokud je nedostupnost výsledků nepřijatelná, systém i-STAT doporučuje mít k dispozici alternativní testovací metodu.

Vzorky od pacientů, kteří byli v kontaktu se zvířaty nebo kteří podstoupili terapeutické či diagnostické postupy využívající imunoglobuliny nebo činidla získaná z imunoglobulinů, mohou obsahovat protilátky, např. HAMA nebo jiné heterofilní protilátky, které mohou interferovat s imunotesty a vést k chybným výsledkům.²⁸⁻³⁴ V reakci na bakteriální infekce bylo nahlášeno vytváření potenciálně interferujících protilátek.²⁸ Přestože tento produkt obsahuje činidla, která minimalizují účinek těchto interferentů, a algoritmy QC určené k detekci jejich účinků, v případě rozporů v klinických informacích by měla být pečlivě zvážena možnost interference způsobující chybné výsledky.

Částečně sražené vzorky mohou vést ke zvýšeným hodnotám BNP nad referenčním rozsahem i k chybám kontrolního kódu kvality. Aby se tomu zabránilo, musí být vzorek po odebrání plné krve do sběrné zkumavky EDTA opatrně nejméně 10krát převrácen, aby se zajistilo rovnoměrné rozpuštění heparinového antikoagulantu.

Hrubě hemolyzované vzorky mohou způsobit sníženou aktivitu alkalické fosfatázy, což vede ke snížené detekci BNP, zvýšeným pozadím analýzy a/nebo kontrolním kódům kvality.

Bylo prokázáno, že hematokrit v rozsahu 0-60% PCV neovlivňuje výsledky. U vzorků s hladinami hematokritu nad tímto rozsahem se prokázalo zvýšení nepřesnosti testu a kontrolních kódů kvality.

Analyzátor musí být během testu na rovném povrchu tak, aby jeho displej směřoval nahoru. Pohyb analyzátoru během testování může zvýšit frekvenci potlačených výsledků nebo kontrolní kódy kvality. Rovný povrch zahrnuje spuštění ručního přístroje na načítací/nabíjecí stanici.

Měření BNP by se mělo provádět před léčbou rekombinantním BNP nesiritidem (Natrecor) nebo 2 hodiny po ošetření.³⁵

Testování interferencí

Po přidání do plazmy obsahující přibližně 1000 ng/mL natriuretického peptidu typu B by následující látky neměly mít na metodu BNP při uvedených koncentracích významný účinek (méně než 10 %):

Studie interference byly založeny na základě pokynů CLSI EP7-A.³⁶

Látka	Testovaná úroveň ($\mu\text{mol/L}$, není-li uvedeno jinak)
Acetaminofen	1660
Alopurinol	294
Ampicilin	152
Kyselina askorbová	227
Kyselina acetylsalicylová	3330
Atenolol	37,6
Kofein	308
Kaptopril	23
Chloramfenikol	155
Diclofenac	169
Digoxin	6,15
Dopamin	5,87
Enalaprilat	0,86
Erytromycin	81,6
Furosemid	181
Heparin sodný	90 u/ml
Ibuprofen	2425
Isosorbid dinitrát	636
Metyldopa	71
Nikotin	6,2
Nifedipin	1156
Fenytoin	198
Propranolol	7,71
Kyselina salicylová	4340
Teofylin	222
Verapamil	4,4
Warfarin	64,9

Reference

1. Maisel A, Mehra MR. Understanding B-Type Natriuretic Peptide and Its Role in Diagnosing and Monitoring Congestive Heart Failure, *Clin Cornerstone* 2005, 7 Suppl 1: S7-17.
2. Senni M, Tribouillois CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive Heart Failure in the Community. A Study of All Incident Cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282-2289.
3. Wu AH. B-Type Natriuretic Peptide and Its Clinical Utility in Patients with Heart Failure, *MLO Med Lab Obs.* 2001 Oct; 33(10): 10-4.
4. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a Rapid B-natriuretic Peptide Assay in Differentiating Congestive Heart Failure From Lung Disease in Patients Presenting With Dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-209.
5. Cabanes L, Richaoud-Thiriez B, Fulla Y, Heloïre F, Vuilleumard C, Weber S, et al. Brain Natriuretic Peptide Blood Levels in the Differential Diagnosis of Dyspnea. *Chest* 2001; 120: 2047-2050.
6. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recording. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
7. Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb SD, Clements S, et al. Brain Natriuretic Peptide is Stable in Whole Blood and Can Be Measured Using a Simple Rapid Assay: Implications for Clinical Practice. *Heart* 1997; 78: 594-597.
8. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2001 Oct 4; 345(14): 1014-21.
9. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W. Role of Brain Natriuretic Peptide in Risk Stratification of Patients with Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Dec; 38(7): 1934-41.
10. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Troughton RW, Yandle TG. BNP in hormone-guided treatment of heart failure. *Trends Endocrinol Metab.* 2002 May-Jun; 13(4):151-5.
11. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of Heart Failure Guided by Plasma Aminoterminal Brain Natriuretic Peptide (N-BNP) Concentrations. *Lancet.* 2000 Apr 1; 355(9210): 1126-30.
12. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr, Francis GS, Mehra MR, Peacock WF 4th, Fonarow G, Gibler WB, Morrow DA, Hollander J; BNP Consensus Panel. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail.* 2004 Sep-Oct;10 (5 Suppl 3): 1-30.
13. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Drennan NA, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide in Assessment of Acute Dyspnea. *Lancet* 1994; 343: 440-444.
14. Remme WJ, Swedberg K, Task Force Report. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560.
15. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med.* 2002 Jul 18; 347(3): 161-7.
16. Steg PG, Joubin L, McCord J, Abraham WT, Hollander JE, Omland T, et al. B-Type Natriuretic Peptide and Echocardiographic Determination of Ejection Fraction in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Patients with Acute Dyspnea. *Chest.* 2005 Jul; 128(1): 21-9.

17. Rodeheffer RJ. Measuring Plasma B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure: Good to Go in 2004? *J Am Coll Cardiol.* 2004 Aug 18; 44(4): 740-9.
18. Doust JA, Petrzak E, Dobson A, Glasziou P. How Well Does B-Type Natriuretic Peptide Predict Death and Cardiac Events in Patients With Heart Failure: Systematic Review. *BMJ.* 2005 Mar 19; 330(7492): 625.
19. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2003 Mar 11; 107(9): 1278-83.
20. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, et al. Neuroendocrine Prediction of Left Ventricular Function and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *Heart.* 1999 Feb; 81(2): 114-20.
21. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-Type Natriuretic Peptides and Ejection Fraction For Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation.* 2003 Jun 10; 107(22): 2786-92.
22. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels.* 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994: 253-6.
23. Wieczorek SJ, Wu AHB, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002, 144(5): 834-9.
24. American Heart Association. *2000 Heart and Stroke Statistical Update.* Dallas, TX: American Heart Association; 1999: 18-19.
25. MacKay AP, Fingerhut LA, Duran CR. *Adolescent Health Chartbook.* Health, United States, 2000. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2000: 123.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition.* CLSI document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
27. P.J. Cornbleet and N. Gochman, „Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method-Comparison Analysis,” *clinical Chemistry* 25:3, 432 (1979).
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Immunoassay Interference by Endogenous Antibodies; Proposed Guidelines.* CLSI document I/LA30-P (ISBN 1-56238-633-6) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2007.
29. Bjerner et al. Immunometric Assay Interference: Incidence and Prevention. *Clin. Chem.* 2002; 48:613.
30. Kricka, Interferences in Immunoassays - Still a Threat. *Clin. Chem.* 2000; 46:1037.
31. Schroff et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res.* 1985; 45:879.
32. Primus et al. “Sandwich”-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin. Chem.* 1988; 34:261.
33. Nahm et al. Heteroantibody: phantom of the immunoassay. *Clin. Chem.* 1990; 36:829.
34. Boscato et al. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem.* 1988; 34:27.
35. Maisel AS, Cremo R, Gardetto N, et al. [The effects of nesiritide on serum levels of B-type natriuretic peptide (BNP) in patients admitted for decompensated congestive heart failure [Abstr.].] *Circulation (suppl II)*, 106:19, 565 (2002).

36. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline*. CLSI document EP7-A [ISBN 1-56238-480-5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.

i-STAT is a trademark of the Abbott group of companies.



Abbott Point of Care Inc.
Abbott Park, IL 60064 • USA



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
Nizozemsko



©2018 Abbott Point of Care Inc. Všechna práva vyhrazena. Vytlačeno v USA