

PEPTYD NATRIURETYCZNY TYPU B / BNP

Przeznaczenie

Test i-STAT BNP jest testem diagnostycznym *in vitro* do pomiaru ilościowego stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP) w próbkach krwi pełnej lub osocza z dodatkiem EDTA jako antykoagulantu. Pomiary stężenia BNP mogą być pomocne w diagnostyce i ocenie ciężkości zastoinowej niewydolności serca.

Objaśnienie metody

We wkładach testowych i-STAT BNP stosowana jest metoda dwumiejscowego testu immunoenzymosorpcyjnego (ELISA). Przeciwciała swoiste dla BNP są umieszczone na elektrochemicznym czujniku wykonanym na chipie krzemowym. W innym miejscu chipu krzemowego czujnika umieszczony jest koniugat, czyli przeciwciało połączone wiązaniem kowalencyjnym z enzymem w postaci fosfatazy alkalicznej, swoisty dla oddzielnej części cząsteczki BNP. Próbką krwi pełnej lub osocza styka się z czujnikami, umożliwiając rozpuszczenie się koniugatu enzymatycznego w próbce. BNP zawarty w próbce jest znakowany fosfatazą alkaliczną i wychwytywany na powierzchni czujnika elektrochemicznego w okresie inkubacji trwającym około 7 minut. Próbką oraz nadmiar koniugatu enzymatycznego są wymywane z czujników. W płynie płuczącym znajduje się substrat dla enzymu fosfatazy alkalicznej. Enzym związany z kompleksem („kanapka”) przeciwciało-antygen-przeciwciało rozrywa wiązania substratu, uwalniając produkt wykrywany elektrochemicznie. Czujnik elektrochemiczny (amperometryczny) mierzy taki produkt, który jest proporcjonalny do stężenia BNP w próbce.

Zawartość

Każdy wkład i-STAT BNP posiada wlot próbki, czujniki wykrywające BNP zgodnie z powyższym opisem oraz wszystkie odczynniki niezbędne do wykonania testu. Wkład zawiera bufor i konserwanty. Poniżej znajduje się lista składników reaktywnych:

Składnik reaktywny	Źródło biologiczne	Minimalna ilość
Koniugat przeciwciała z fosfatazą alkaliczną	Mysie przeciwciało IgG: Jelito bydlęce	0,009 µg
IgG	Kozie przeciwciało IgG: Mysie przeciwciało IgG	8,5 µg: 8 µg
Fosforan aminofenyłowy sodowy	Nie dot.	0,9 mg
Heparyna	Jelito świńskie	0,45 IU
IgM	Mysie przeciwciało IgM	0,3 µg

Identyfikowalność metrologiczna

Test systemu i-STAT na poziom peptydu natriuretycznego typu B (BNP) mierzy stężenie ilościowe BNP w osoczu lub frakcji osocza krwi pełnej z dodatkiem EDTA jako antykoagulantu (jednostka miary: pg/mL lub ng/L) do stosowania w diagnostyce *in vitro*. Wartości BNP przypisane do materiałów kontrolnych (kontroli) i materiałów do weryfikacji kalibracji i-STAT są zgodne z roboczym kalibratorem i-STAT wypreparowanym z syntetycznego BNP (Peptide International, Louisville, KY, nr kat. 4212v). Kontrole systemu i-STAT oraz materiały do weryfikacji kalibracji zostały zatwierdzone do użytku wyłącznie z systemem i-STAT, a przypisane wartości mogą nie być zamienne z innymi metodami. Dalsze informacje dotyczące identyfikowalności metrologicznej można uzyskać w firmie Abbott Point of Care Inc.



Zakres pomiarowy

Test i-STAT BNP wyświetla wyniki w zakresie od 15 do 5000 pg/mL (ng/L). W przypadku próbek o zawartości poniżej zakresu wyświetlania na ekranie wyświetlacza widnieje odczyt „< 15 pg/mL”. W przypadku próbek o zawartości powyżej zakresu wyświetlania na ekranie wyświetlacza widnieje odczyt „> 5000 pg/mL”.

Zakres referencyjny

Zbadano próbki krwi pełnej i osocza od 165 zdrowych dawców. Górny zakres referencyjny 95% ustalono na 50 pg/mL (ng/L).

Uwaga: Każda placówka powinna ustalić własny zakres referencyjny dla testu i-STAT BNP.

Istotność kliniczna

Zastoinowa niewydolność serca (ZNS) jest zespołem złożonym, w wyniku którego dochodzi do obniżenia pojemności minutowej serca do poziomu niewystarczającego do zaspokojenia potrzeb metabolicznych organizmu¹. Może ona wynikać z zaburzenia czynności skurczowej, rozkurczowej lub obu². Najczęstszą przyczyną zasadniczą ZNS jest choroba wieńcowa. Inne przyczyny to: nadciśnienie, zapalenie mięśnia sercowego, wada zastawkowa serca i pochodzenie idiopatyczne (nieznane)³.

Do częstych objawów należą: nocna duszność napadowa (NDN), duszność w pozycji leżącej duszność wysiłkowa, kaszel nocny i obrzęk obwodowy². Objawy przedmiotowe obejmują podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, rżężenia przy osłuchiowaniu płuc, obecność trzeciego tonu serca i obrzęk obwodowy². Niestety objawy te są zmienne i nieswoiste, ponieważ podobny obraz kliniczny mogą dawać inne jednostki chorobowe, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc⁴.

Peptyd natriuretyczny typu B (BNP) należy do rodziny podobnych pod względem strukturalnym neurohormonów peptydowych, obejmującej również przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP) i peptyd natriuretyczny typu C (CNP), które regulują ciśnienie krwi, równowagę elektrolitową i bilans płynów. Peptyd ANP jest magazynowany w ziarnistościach kardiomiocytów przedsionków i szybko uwalniany w odpowiedzi na rozciąganie przedsionków. Peptyd BNP jest natomiast syntetyzowany, magazynowany i uwalniany głównie przez mięsień sercowy komorowy w odpowiedzi na rozszerzanie objętościowe i przeciążenie ciśnieniowe¹. Częsteczką pre-pro-BNP (134 aminokwasy) jest syntetyzowana w miocytach sercowych i przekształcana w cząsteczkę prekursorową prohormonu BNP (pro-BNP) (108 aminokwasów). Następnie cząsteczką pro-BNP ulega podziałowi na aktywny fizjologicznie peptyd BNP (32 aminokwasy) oraz fragment N-końcowy określany jako N-końcowy pro-BNP (76 aminokwasów)³.

Liczne badania kliniczne sugerują potencjalną przydatność kliniczną pomiaru stężenia BNP w osoczu w:

1. rozpoznawaniu duszności i ZNS^{4,5},
2. wykrywaniu zaburzeń czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory^{6,7},
3. ocenie rokowania pacjentów z ZNS i ostrymi zespołami wieńcowymi^{8,9} oraz
4. monitorowaniu leczenia pacjentów z ZNS^{10,11}.

W wielu badaniach ustalono wartość BNP, która ułatwia rozpoznanie ZNS u pacjentów z dusznością¹². Davis i wsp. zmierzili stężenia ANP i BNP u 52 pacjentów z ostrą dusznością^{12,13}. Stwierdzili, że wartości stężenia BNP w osoczu przy przyjęciu trafniej odzwierciedlały finalne rozpoznanie niż wartości frakcji wyrzutowej (EF) czy stężenia ANP w osoczu. Morrison i wsp. również wykazali, że szybkie badanie stężenia BNP może pomóc w różnicowaniu płucnych i sercowych przyczyn duszności⁴. Ponadto grupa zadaniowa Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. diagnostyki i leczenia przewlekłej niewydolności serca włączyła test na stężenie peptydów natriuretycznych (np. BNP) wraz z elektrokardiografią i RTG klatki piersiowej do wytycznych w zakresie rozpoznania lub wykluczenia niewydolności serca¹⁴.

Międzynarodowe badanie prospektywne „Breathing Not Properly”, w którym wzięło udział 1586 pacjentów, potwierdziło użyteczność kliniczną szybkiego pomiaru BNP stosowanego w połączeniu z innymi informacjami klinicznymi w rozpoznawaniu lub wykluczaniu ZNS u pacjentów na oddziale ratunkowym¹⁵. Stężenie BNP było znacznie wyższe u pacjentów, u których następnie wystąpiło ZNS, w porównaniu z pacjentami cierpiącymi na duszność o podłożu innym niż sercowe (675 pg/mL w porównaniu z 110 pg/mL). Dla wartości odcięcia BNP wynoszącej 110 pg/mL uzyskano czułość równą 90% i swoistość równą 76% w zakresie odróżniania ZNS od innych przyczyn duszności, a dla wartości odcięcia wynoszącej 50 pg/mL uzyskano wartość predykcyjną ujemną równą 96%. Wśród lekarzy stawiających rozpoznanie u pacjentów z dusznością na oddziale ratunkowym odnotowano niezdecydowanie na poziomie 43%. Gdyby ci lekarze mieli dostęp do danych stężenia BNP, poziom niezdecydowania spadłby do 11%. W analizie wielowymiarowej stężenia BNP zawsze przyczyniały się do postawienia rozpoznania, nawet po uwzględnieniu wywiadu i wyników badania fizykalnego.

Stężenie BNP wzrasta również u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca. Wartości te można wykorzystać do oceny ciężkości ZNS, ponieważ korelują one z klasą czynnościową Nowojorskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego (NYHA) i rokowaniami pacjenta¹⁶.

Steg i wsp. w 2005 r. wykazali, że pomiar BNP daje konsekwentnie trafniejsze wyniki od pojedynczego oznaczenia echokardiograficznego frakcji wyrzutowej lewej komory w rozpoznawaniu ZNS, niezależnie od wartości progowej¹⁶. Dwuwymiarowe badanie echokardiograficzne okazało się mniej czułe w rozpoznawaniu ZNS niż pojedyncze oznaczenie BNP. Jednak te dwie zmienne wykazują się addytywną wartością diagnostyczną, czyli łącznie dają znacznie większą dokładność niż oddzielnie. Zdecydowanie sugeruje to, że w stosownych przypadkach powinny być używane łącznie¹⁶.

Badania wskazują również na rosnącą rolę BNP w ocenie rokowania pacjentów z niewydolnością serca¹⁷. BNP jest doskonałym wskaźnikiem prognostycznym u pacjentów z ZNS we wszystkich stadiach choroby i wydaje się być lepszym prognostykiem przeżycia niż wiele tradycyjnych wskaźników prognostycznych, takich jak klasa Nowojorskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego, stężenie kreatyniny w surowicy i potencjalnie także frakcja wyrzutowa lewej komory¹⁸. U pacjentów z ZNS względne ryzyko zgonu wzrasta o 35% na każde 100 pg/mL wzrostu stężenia BNP¹⁸. Podwyższone wartości BNP są również prognostykiem przeżycia u pacjentów bez rozpoznanego ZNS, z podwojeniem ryzyka u pacjentów, u których wartość BNP wynosi > 20 pg/mL¹⁸.

Wykazano również, że BNP jest prognostykiem zachorowalności i umieralności w innych schorzeniach układu krążenia, takich jak ostre zespoły wieńcowe i ostry zawał mięśnia sercowego¹⁹. U pacjentów z OZW o podwyższonym stężeniu BNP występuje wyższa częstość powikłań kardiologicznych i wyższa umieralność po zawale mięśnia sercowego.

Przy pomiarze stężenia grupy neurohormonów (w tym BNP i katecholamin) w terminie od jednego do czterech dni po ostrym zawale BNP okazał się jedynym niezależnym prognostykiem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF < 40%) i najtrafniejszym prognostykiem zgonu w ciągu czterech miesięcy od zawału²⁰. W przypadku 2525 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego stopień podwyższenia stężenia BNP wykazał korelację z umieralnością, niewydolnością serca i powtórzeniem zawału zarówno w ciągu 30 dni, jak i 10 miesięcy⁸. Strategia połączenia pomiaru frakcji wyrzutowej z pomiarem BNP pozwoliła uzyskać lepszą stratyfikację ryzyka niż użycie tych metod oddzielnie²¹.

WARTOŚCI OCZEKIWANE

Populacja osób bez niewydolności serca

Próbki osocza od 890 osób (465 kobiet, 425 mężczyzn) bez rozpoznanej niewydolności serca zbadano za pomocą testu AxSYM® BNP. Populacja ta obejmowała niehospitalizowanych pacjentów z chorobami nerek (nieodializowanych), cukrzycą, nadciśnieniem i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Stężenia BNP u pacjentów z chorobami nerek, cukrzycą, nadciśnieniem i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc nie wykazywały różnic istotnych statystycznie względem populacji osób zdrowych. Dane z tego badania zostały podsumowane w poniższej tabeli*.

Populacja osób bez niewydolności serca — wszyscy (grupa wiekowa)						
	Wszyscy	< 45 lat	45–54 lat	55–64 lat	65–74 lat	75+ lat
Wielkość próby (N=)	890	205	146	171	248	120
Mediana (pg/mL)	21	17	9	24	23	31
Średnia (pg/mL)	39	28	21	37	47	63
SD (pg/mL)	66	36	30	48	80	109
95. percentyl	135	85	87	119	160	254
Odsetek wyników < 100 pg/mL	91,5%	96,6%	95,2%	94,2%	87,1%	83,3%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maksimum (pg/mL)	907	263	142	380	907	837

Populacja osób bez niewydolności serca — mężczyźni (grupa wiekowa)						
	Wszyscy	< 45 lat	45–54 lat	55–64 lat	65–74 lat	75+ lat
Wielkość próby (N=)	425	107	71	94	115	38
Mediana (pg/mL)	14	12	1	17	21	37
Średnia (pg/mL)	30	23	9	26	47	49
SD (pg/mL)	61	34	14	45	96	51
95. percentyl	104	73	40	80	150	121
Odsetek wyników < 100 pg/mL	94,8%	97,2%	100,0%	97,9%	88,7%	89,5%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maksimum (pg/mL)	907	200	57	380	907	254

Populacja osób bez niewydolności serca — kobiety (grupa wiekowa)						
	Wszyscy	< 45 lat	45–54 lat	55–64 lat	65–74 lat	75+ lat
Wielkość próby (N=)	465	98	75	77	133	82
Mediana (pg/mL)	26	23	23	37	23	25
Średnia (pg/mL)	46	34	34	51	46	69
SD (pg/mL)	70	37	36	48	63	126
95. percentyl	150	89	111	155	159	266
Odsetek wyników < 100 pg/mL	88,4%	95,9%	90,7%	89,6%	85,7%	80,5%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maksimum (pg/mL)	837	263	142	230	374	837

*Dane reprezentatywne, wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić od podanych.

Ze względu na różnice demograficzne w populacji zakres referencyjny powinien zostać ustalony w każdym laboratorium oddzielnie.

Populacja osób z niewydolnością serca

Próbki osocza pochodzące od 693 pacjentów ze zdiagnozowaną niewydolnością serca (231 kobiet, 462 mężczyzn) zbadano przy użyciu testu AxSYM BNP. Wszyscy pacjenci w tej populacji zostali sklasyfikowani zgodnie z systemem klasyfikacji czynnościowej opublikowanym przez Nowojorskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (NYHA)²². System ten dzieli pacjentów z niewydolnością serca na jedną z czterech kategorii według stopnia progresji choroby w kolejności rosnącej (klasy od I do IV) na podstawie subiektywnej oceny objawów klinicznych u pacjentów. Dane z tego badania zostały podsumowane w poniższej tabeli*.

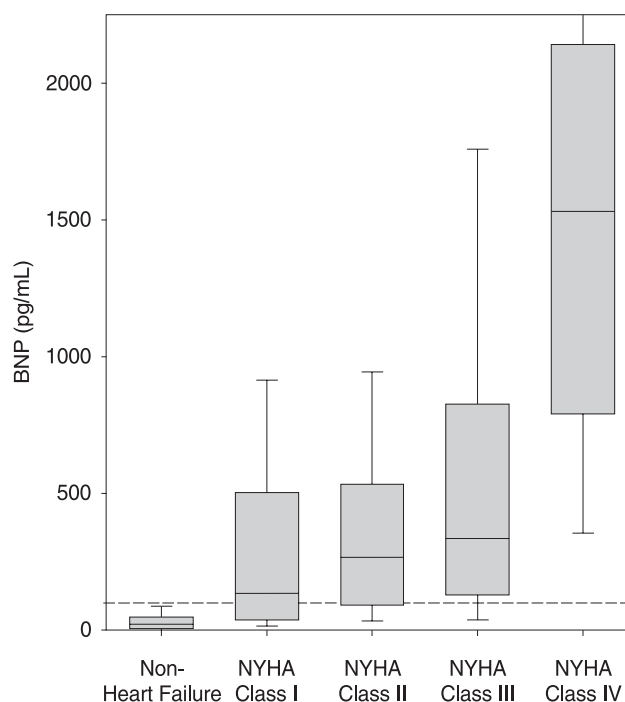
Populacja osób z niewydolnością serca — wszyscy					
Klasa czynnościowa wg NYHA					
	Wszyscy	I	II	III	IV
Wielkość próby (N=)	693	124	319	190	60
Mediana (pg/mL)	298	133	266	335	1531
Średnia (pg/mL)	578	320	432	656	1635
SD (pg/mL)	771	388	574	841	1097
5. percentyl	14	9	15	12	188
95. percentyl	2154	1257	1534	2516	> 4000
Odsetek wyników ≥ 100 pg/mL	74,2%	58,1%	73,0%	79,0%	98,3%
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maksimum (pg/mL)	> 4000	1651	> 4000	> 4000	> 4000

Populacja osób z niewydolnością serca — mężczyźni					
Klasa czynnościowa wg NYHA					
	Wszyscy	I	II	III	IV
Wielkość próby (N=)	462	94	215	121	32
Mediana (pg/mL)	268	122	258	293	1645
Średnia (pg/mL)	524	314	409	597	1646
SD (pg/mL)	719	390	539	821	1032
5. percentyl	12	9	14	22	265
95. percentyl	1976	1281	1356	2288	3654
Odsetek wyników ≥ 100 pg/mL	71,0%	56,4%	70,7%	76,0%	96,9%
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maksimum (pg/mL)	> 4000	1408	3782	> 4000	> 4000

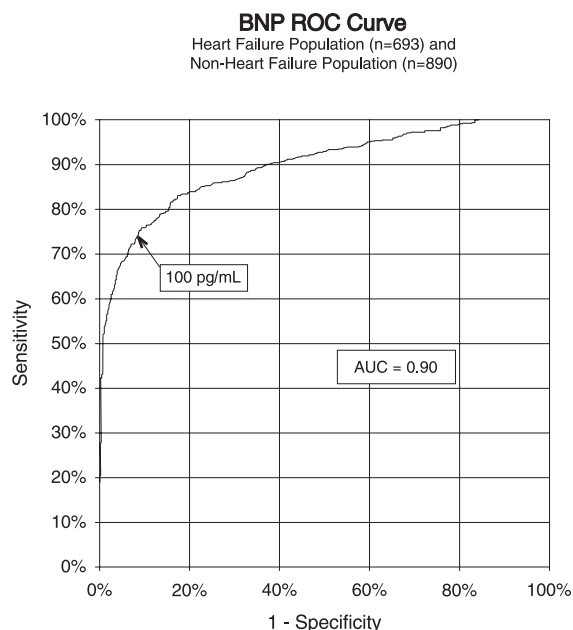
Populacja osób z niewydolnością serca — kobiety					
Klasa czynnościowa wg NYHA					
	Wszyscy	I	II	III	IV
Wielkość próby (N=)	231	30	104	69	28
Mediana (pg/mL)	385	174	298	466	1408
Średnia (pg/mL)	685	341	481	760	1623
SD (pg/mL)	858	388	641	870	1186
5. percentyl	16	14	21	12	244
95. percentyl	2593	1022	2031	2718	> 4000
Odsetek wyników ≥ 100 pg/mL	80,5%	63,3%	77,9%	84,1%	100,0%
Minimum (pg/mL)	0	10	0	0	173
Maksimum (pg/mL)	> 4000	1651	> 4000	> 4000	> 4000

*Dane reprezentatywne, wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić od podanych.

Poniższy wykres skrzynkowy przedstawia populację objętą badaniem klinicznym z podziałem na kategorie NYHA. Linia przerywana odpowiada poziomowi 100 pg/mL, który jest sugerowanym progiem decyzyjnym dla testu AxSYM BNP. Zgodnie z wcześniejszymi danymi z piśmiennictwa²³, te dane wykazują postępujący wzrost stężenia BNP wraz ze wzrostem klasy NYHA. Analiza ta wskazuje, że pomiary stężenia BNP dostarczają obiektywnych informacji do wykorzystania w ocenie ciężkości niewydolności serca.



Dane z powyższego badania klinicznego wykorzystano do wygenerowania krzywej ROC (ang. Receiver Operating Characteristic — charakterystyka robocza odbiornika) progów decyzyjnych BNP w funkcji czułości klinicznej i swoistości klinicznej, co przedstawiono na poniższym wykresie. Przy progu decyzyjnym wynoszącym 100 pg/mL test BNP wykazał w tym badaniu czułość i swoistość kliniczną równe odpowiednio 74,2% i 91,5%. Pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosi 0,90 (od 0,86 do 0,92, przedział ufności 95%).



Kalibratory i-STAT BNP są zgodne (identyfikowalne) z wewnętrznym wzorcem referencyjnym, który został wypreparowany metodą grawimetryczną z syntetycznego BNP. Wewnętrzny wzorec referencyjny został poddany jednorazowemu przypisaniu wartości w celu uzyskania zgodności z testem ARCHITECT BNP o progu decyzyjnym wynoszącym 100 pg/mL.

Na podstawie danych opublikowanych przez Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne (AHA) w raporcie Heart and Stroke Statistical Update (Aktualizacja danych statystycznych dotyczących chorób serca i udaru) z 2000 r.²⁴ przeprowadzono analizę populacji mieszkańców Stanów Zjednoczonych z niewydolnością serca i bez niewydolności serca z podziałem na kategorie wiekowe²⁵. Rozkład wiekowy populacji docelowej przedstawiał się następująco: 9% osób w wieku poniżej 45 lat, 11% osób w wieku 45–54 lat, 22% osób w wieku 55–64 lat, 26% osób w wieku 65–74 lat i 32% osób w wieku 75 lat i starszych. Wynikowa łączna wartość AUC wynosi 0,87 (od 0,85 do 0,90, przedział ufności 95%).

W poniższej tabeli przedstawiono wartości czułości i swoistości klinicznej przy zastosowaniu progu decyzyjnego o wartości 100 pg/mL*.

Mężczyźni (grupa wiekowa)						
	Wszyscy	< 45 lat	45–54 lat	55–64 lat	65–74 lat	75+ lat
Czułość	71,0% (328/462)	47,1% (8/17)	57,1% (24/42)	57,3% (51/89)	70,6% (115/163)	86,1% (130/151)
Przedział ufności 95%	od 66,6 do 75,1%	od 23,0 do 72,2%	od 41,0 do 72,3%	od 46,4 do 67,7%	od 62,9 do 77,4%	od 79,5 do 91,2%
Swoistość	94,8% (403/425)	97,2% (104/107)	100,0% (71/71)	97,9% (92/94)	88,7% (102/115)	89,5% (34/38)
Przedział ufności 95%	od 92,3 do 96,7%	od 92,0 do 99,4%	od 94,9 do 100,0%	od 92,5 do 99,7%	od 81,5 do 93,8%	od 75,2 do 97,1%

Kobiety (grupa wiekowa)						
	Wszyscy	< 45 lat	45–54 lat	55–64 lat	65–74 lat	75+ lat
Czułość	80,5% (186/231)	44,4% (4/9)	73,3% (11/15)	50,0% (13/26)	80,6% (58/72)	91,7% (100/109)
Przedział ufności 95%	od 74,8 do 85,4%	od 13,7 do 78,8%	od 44,9 do 92,2%	od 29,9 do 70,1%	od 69,5 do 88,9%	od 84,9 do 96,2%
Swoistość	88,4% (411/465)	95,9% (94/98)	90,7% (68/75)	89,6% (69/77)	85,7% (114/133)	80,5% (66/82)
Przedział ufności 95%	od 85,1 do 91,2%	od 89,9 do 98,9%	od 81,7 do 96,2%	od 80,6 do 95,4%	od 78,6 do 91,2%	od 70,3 do 88,4%

*Dane reprezentatywne, wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą się różnić od podanych.

Charakterystyka dokładności

Dane dotyczące precyzji zebrano w następujący sposób: Duplikaty każdej kontroli były testowane codziennie przez okres 20 dni dla każdej z 3 partii wkładów, co dało w sumie 434 powtórzeń. Poniżej przedstawiono średnie dane statystyczne.

Dane dotyczące niedokładności dla krwi pełnej zebrano w następujący sposób: do próbek krwi pełnej od 5 zdrowych dawców wprowadzono niskie, średnie i wysokie stężenia BNP, uzyskując 15 próbek, z których każdą zmierzono w 10 wkładach i-STAT BNP z jednej partii, wykorzystując trzy partie wkładów. Średnie stężenie wewnątrzpróbkowe BNP wahało się od 84 do 3925 pg/mL, a niedokładność wewnątrzpróbkowa (%CV) wyniosła od 3,4 do 9,4%; średnie stężenie BNP i niedokładność wyniosły odpowiednio 1464 pg/mL i 6,5%.

Dane do porównania metod zostały zebrane z zastosowaniem wytycznych CLSI EP9-A2²⁶. Próbkę krwi żyłnej pobrano do próbek próżniowych z EDTA i przeanalizowano równolegle w systemie i-STAT. Część próbki odwirowano, a oddzielone osocze w ciągu godziny od pobrania przeanalizowano równolegle w systemie i-STAT i przy użyciu metody porównawczej. Pierwszą replikę każdej próbki poddano analizie metodą regresji Deminga²⁷. W tabeli porównania metod n jest liczbą próbek w zestawie danych, Sxx i Syy to oszacowania niedokładności analizy równoległej odpowiednio metodą porównawczą i metodą i-STAT. Sy.x jest standardowym błędem oszacowania, a r jest współczynnikiem korelacji*. Porównania metod różnią się w zależności od placówki z powodu różnic w obchodzeniu się z próbkami, kalibracji metod porównawczych i innych zmiennych specyficznych dla placówki.

Test i-STAT BNP jest przeznaczony do oceny ilościowej stężenia BNP w próbkach krwi pełnej lub osocza. Serię próbek do porównania wyników dla krwi pełnej i osocza przygotowano z krwi pobranej od 25 nominalnie zdrowych dawców. Próbkę krwi pełnej (bez dodanego analitu) i osocza (uzyskanego przez odwirowanie) od każdego dawcy najpierw przeanalizowano równolegle we wkładach testowych i-STAT BNP. Następnie do próbki krwi pełnej dodano BNP i po krótkim okresie stabilizacji wypreparowano z niej przez odwirowanie próbkę osocza, po czym próbki krwi pełnej i osocza przeanalizowano równolegle. Wykorzystano trzy partie wkładów testowych i-STAT BNP, po jednej partii dla każdego dawcy. Wyniki analizy metodą regresji Deminga dla krwi pełnej i dane korelacji dla osocza (oś x) podsumowano poniżej dla wszystkich próbek ([BNP] < 5000 pg/mL) i oddzielnie dla próbek o [BNP] < 1000 pg/mL.

*Dla przypomnienia podsumowano typowe ostrzeżenie dotyczące korzystania z analizy metodą regresji. W przypadku każdego analitu: „jeśli dane są gromadzone w wąskim zakresie, oszacowanie parametrów regresji jest względnie niedokładne i może być obciążone błędem systematycznym. Dlatego też prognozy dokonane na podstawie tych szacunków mogą być nieprawidłowe”²⁶. W celu rozwiązania tego problemu można się posłużyć współczynnikiem korelacji (r) jako wskaźnikiem do określenia, czy zakres danych dla metod porównawczych jest odpowiedni. Zakres danych można uznać za odpowiedni przy $r > 0,975$.

Dane precyzji (pg/mL)

Kontrola wodna	Średnia	%CV (w serii)	%CV (łącznie)
Poziom 1	126	9,0	11,1
Poziom 2	1551	6,6	8,1
Poziom 3	3337	8,0	9,8

Porównanie metod

Abbott ARCHITECT	
N	433
Średnia (pg/mL)	482,1
Sxx (pg/mL)	38,1
Syy (pg/mL)	97,6
Nachylenie	0,971
Pkt przecięcia	-14,4
Sy.x	198,0
Xmin	5
Xmax	4797,7
Korelacja, r	0,972

Równoważność krwi pełnej i osocza (oś x)

	Osocze ([BNP] < 5000 pg/mL)	Osocze ([BNP] < 1000pg/mL)
N	49	36
Średnia (pg/mL)	776	146
Sxx (pg/mL)	122,0	18,5
Syy (pg/mL)	98,1	16,5
Nachylenie	0,946	1,01
Pkt przecięcia	50,2	-0,2
Sy.x	107,3	28,3
Xmin	0	0
Xmax	4173	922
Korelacja, r	0,997	0,996

Czułość analityczna

Limit próby ślepej (powszechnie określany czułością analityczną) oszacowano na 14 pg/mL przez pomnożenie przez dwa całkowitej niedokładności wyznaczonej przy użyciu osocza pozbawionego BNP (o wyniku pomiaru BNP < 5 pg/mL) w ciągu 20-dniowego badania niedokładności z użyciem trzech oddzielnych partii wkładów BNP oraz sześciu analizatorów i-STAT 1.

Swoistość analityczna

Metoda BNP jest swoista dla peptydu natriuretycznego typu B. Poniższe białka mięśniowe zbadano przy stężeniach 1000 pg/mL i 20 000 pg/mL i stwierdzono brak wykrywalnej reaktywności krzyżowej z BNP: ANP, CNP i N-końcowy pro-BNP.

Odzysk

Liniowość rozcieńczania w teście i-STAT BNP badano z użyciem próbek krwi pełnej i osocza z dodatkiem EDTA pobranych od trzech różnych dawców. Dla każdego dawcy przygotowano oryginalną próbkę z ujemnym wynikiem BNP i próbkę z BNP. W wyniku tego procesu otrzymano trzy próbki krwi pełnej z dodatnim wynikiem BNP, które zostały następnie oznaczone w dwóch powtórzeniach z użyciem wkładów i-STAT BNP z trzech różnych partii. Te próbki krwi pełnej zostały następnie rozcieńczone jednakową masą pierwotnej krwi pełnej bez dodanego analitu i poddane analizie równoległej. Na podstawie tych danych dotyczących krwi pełnej obliczono odzysk BNP.

Próbka krwi pełnej	Stężenie (pg/mL)	Stężenie po rozcieńczeniu (pg/mL)	% odzysku
A	590	312	106%
B	2765	1429	103%
C	5123	2803	109%

Osocze uzyskane od tych trzech dawców połączono we wszystkich kombinacjach parami w równych objętościach. Kombinacje te oznaczono w dwóch powtórzeniach z użyciem wkładów i-STAT BNP z trzech różnych partii. Odzysk BNP dla każdej pary obliczono z użyciem średniej z sześciu wyników.

Próbka osocza	Stężenie (pg/mL)	Stężenie po rozcieńczeniu (pg/mL)	% odzysku
A	590	—	—
B	2764	—	—
C	5123	—	—
A+B	—	1570	94%
B+C	—	3992	101%
A+C	—	2734	96%

Do próbki osocza dodano BNP do wartości około 5000 pg/mL, a stężenie wyznaczono na podstawie pomiarów równoległych wykonanych przy użyciu wkładów testowych i-STAT BNP. Wynik pomiaru mieścił się w przedziale 200 pg/mL względem wartości docelowej. Próbkę poddano serii rozcieńczeń świeżym osoczem bez dodanego analitu w celu uzyskania szeregu stężeń. Stężenie każdej próbki rozcieńczonej obliczono na podstawie zmierzonego stężenia roztworu początkowego i wykonanych rozcieńczeń. Rozcieńczone próbki były następnie mierzone we wkładach testowych i-STAT BNP (N = 6–10). Procedura została powtórzona z użyciem próbki krwi pełnej. Wyniki tych doświadczeń zestawiono w poniższej tabeli.

Próbka	Rozcieńczenie	Obliczone stężenie [BNP] (pg/mL)	Zmierzone stężenie [BNP] (pg/mL)	% odzysku
Osocze	1	52	57	110%
Osocze	2	104	114	110%
Osocze	3	259	265	103%
Osocze	4	518	560	108%
Osocze	5	1036	1002	97%
Osocze	6	2072	2277	110%
Osocze	7	3107	3384	109%
Osocze	8	4143	4222	102%
Krew pełna	1	44	41	93%
Krew pełna	2	88	88	100%
Krew pełna	3	269	287	107%
Krew pełna	4	537	554	103%
Krew pełna	5	725	720	99%
Krew pełna	6	1450	1367	94%
Krew pełna	7	3042	2826	93%
Krew pełna	8	4056	3856	95%

Ograniczenia testu

Na częstotliwość niedostępności wyników wpływa ciśnienie atmosferyczne. Niedostępność wyników może występować częściej wraz ze wzrostem wysokości n.p.m. (zmniejszone ciśnienie barometryczne) i może być trwała przy przeprowadzaniu testów na wysokości ponad 7500 stóp (2286 m) n.p.m. Jeśli uzyskanie wyników jest absolutnie konieczne, firma Abbott Point of Care zaleca wybranie innej dostępnej metody testowej.

Próbki pochodzące od pacjentów mających kontakt ze zwierzętami lub poddawanych zabiegom terapeutycznym czy diagnostycznym z użyciem immunoglobulin lub odczynników wyodrębnionych z immunoglobulin mogą zawierać przeciwciała, np. HAMA lub inne przeciwciała heterofilne, które mogą zakłócać wyniki testów immunologicznych, prowadząc do uzyskania błędnych wyników²⁸⁻³⁴. W piśmiennictwie podano grupę potencjalnie zakłócających przeciwciał powstających w odpowiedzi na zakażenia bakteryjne²⁸. Wprawdzie produkt zawiera odczynniki, które minimalizują wpływ takich substancji zakłócających, oraz algorytmy KJ wykrywające ich skutki, ale możliwość wystąpienia zakłóceń powodujących błędne wyniki należy dokładnie ocenić w przypadku wystąpienia niespójności w danych klinicznych.

Częściowo wykrzepione próbki mogą wykazywać wzrost wyników BNP powyżej zakresu referencyjnego, a także błędy kontroli jakości. Aby temu zapobiec, po pobraniu próbki krwi pełnej do probówki z EDTA należy ją delikatnie odwrócić co najmniej 10 razy, co zapewni równomierne rozpuszczenie antykoagulantu.

Próbki o bardzo wysokim stopniu hemolizy mogą wykazywać mniejszą aktywność fosfatazy alkalicznej, co skutkuje zmniejszonym wykrywaniem BNP, zwiększonym poziomem tła w testach i/lub występowaniem kodów kontroli jakości.

Wykazano, że na wyniki nie wpływają wartości hematokrytu w zakresie 0-60% PCV. Próbki o poziomie hematokrytu powyżej tego zakresu wykazywały wzrost niedokładności testu i kody kontroli jakości.

Podczas wykonywania testu analizator musi stać na płaskiej, poziomej powierzchni, a wyświetlacz powinien być skierowany do góry. Ruch analizatora w trakcie testu może zwiększyć częstotliwość niedostępności wyników lub kodów kontroli jakości. Za przeprowadzanie testu na równym podłożu uznaje się również umieszczenie analizatora ręcznego w stacji pobierania/ładowania.

Pomiary stężenia BNP powinny zostać przeprowadzone przed rozpoczęciem leczenia nesrytydem (Natrecor) będącym rekombinacyjną postacią BNP lub po 2 godzinach od zakończenia takiego leczenia³⁵.

Badanie interferencji

Stwierdzono, że następujące substancje nie wykazują znaczącego wpływu (poniżej 10%) na metodę cTnI po dodaniu do puli osocza zawierającej około 1000 pg/mL peptydu natriuretycznego typu B w podanych stężeniach.

Badania interferencji przeprowadzono na podstawie wytycznych CLSI EP7-A³⁶.

Związek	Poziom testu ($\mu\text{mol/L}$, o ile nie wskazano inaczej)
Acetaminofen	1660
Allopurynol	294
Ampicylina	152
Kwas askorbinowy	227
Kwas acetylosalicylowy	3330
Atenolol	37,6
Kofeina	308
Kaptopryl	23
Chloramfenikol	155
Diklofenak	169
Digoksyna	6,15
Dopamina	5,87
Enalaprylat	0,86
Erytromycyna	81,6
Furosemid	181
Heparyna sodowa	90 U/mL
Ibuprofen	2425
Diazotan izosorbidu	636
Metyldopa	71
Nikotyna	6,2
Nifedypina	1156
Fenytoina	198
Propranolol	7,71
Kwas salicylowy	4340
Teofilina	222
Werapamil	4,4
Warfaryna	64,9

Piśmiennictwo

1. Maisel A, Mehra MR. Understanding B-Type Natriuretic Peptide and Its Role in Diagnosing and Monitoring Congestive Heart Failure, Clin Cornerstone 2005, 7 Supl. 1: S7-17.
2. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ i wsp. Congestive Heart Failure in the Community. A Study of All Incident Cases in Olmsted County, Minnesota, w 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. Paź 2001; 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 i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. The Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 4 paź 2001; 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. Gru 2001; 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. Maj-cze 2002; 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. 1 kwi 2000; 355(9210): 1126-30.
12. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr, Francis GS, Mehra MR, Peacock WF 4., 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. Wrz-paź 2004;10 (5 supl. 3): 1-30.
13. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Drennan NA i wsp. 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 i wsp. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. N Engl J Med. 18 lip 2002; 347(3): 161-7.
16. Steg PG, Joubin L, McCord J, Abraham WT, Hollander JE, Omland T i wsp. B-Type Natriuretic Peptide and Echocardiographic Determination of Ejection Fraction in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Patients with Acute Dyspnea. Chest. Lip 2005; 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. 18 sie 2004; 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*. 19 mar 2005; 330(7492): 625.
19. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP i wsp. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 11 mar 2003; 107(9): 1278-83.
20. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG i wsp. Neuroendocrine Prediction of Left Ventricular Function and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *Heart*. Lut 1999; 81(2): 114-20.
21. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA i wsp. B-Type Natriuretic Peptides and Ejection Fraction For Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation*. 10 cze 2003; 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*. Wyd. 9. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994: 253-6.
23. Wieczorek SJ, Wu AHB, Christenson R i wsp. 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 — wydanie drugie*. Dokument CLSI nr 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 i 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, dok. 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 i wsp. 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 i wsp. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res.* 1985; 45:879.
32. Primus i wsp. „Sandwich”-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin. Chem.* 1988; 34:261.
33. Nahm i wsp. Heteroantibody: phantom of the immunoassay. *Clin. Chem.* 1990; 36:829.
34. Boscato i wsp. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem.* 1988; 34:27.
35. Maisel AS, Cremo R, Gardetto N i wsp. [The effects of nesiritide on serum levels of B-type natriuretic peptide (BNP) in patients admitted for decompensated congestive heart failure [Abstr.].] *Circulation* (supl. II), 106:19, 565 (2002).
36. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline*. Dokument CLSI nr 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 Haga
Holandia



©2019 Abbott Point of Care Inc. Wszelkie prawa zastrzeżone. Wydrukowano w USA