

Dade® Actin® Activated Cephaloplastin Reagent

реагент Dade Actin Activated Cephaloplastin Reagent

ACTIN

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

ACTIN — это реагент для диагностики in vitro для количественного определения активированного частичного тромбопластинового времени (АПТВ) в плазме крови человека с цитратом натрия, выступающий в качестве вспомогательного средства при диагностике, скрининге для оценки нарушений свертываемости крови и мониторинга нефракционированного гепарина с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования.

Для тестирования на АПТВ международный референтный препарат или метод недоступен.

Резюме и разъяснение

ACTIN представляет собой жидкий реагент на основе цефалина головного мозга кролика с эллаговой кислотой для плазменной активации.

АПТВ — комплексный анализ^{1,2}, используемый в основном для выявления аномалий свертывания во внутреннем пути активации. Он также позволяет установить наличие серьезного функционального дефицита факторов FII, FV, FIX или фибриногена. АПТВ также широко предлагается³⁻⁶ к использованию при контроле эффективности терапии нефракционированным гепарином, когда время свертывания увеличивается пропорционально уровню гепарина. У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, циркулирующие уровни факторов FII, FV, FIX и FX снижаются, поэтому АПТВ может быть больше. В присутствии неспецифических ингибиторов, например волчаночного антикоагулянта^{1,7}, АПТВ может увеличиться, но этот эффект непостоянен и в целом рассматривается как скорее связанный с природой используемого реагента АПТВ. В целом АПТВ является клинически значимым тестом, который широко применяется для диагностики нарушений свертываемости и терапевтического мониторинга как геморрагических, так и тромботических⁸⁻¹⁰ заболеваний. Он, в частности, используется

- при оценке риска кровотечения перед хирургическим вмешательством,
- при скрининге нарушений свертываемости крови, например в случае подозрения на дефицит внутренних факторов или ингибиторов внутренних факторов свертывания,
- в качестве вспомогательного средства при диагностике волчаночных антикоагулянтов (ингибиторов) у пациентов с тромбофилией,
- для мониторинга лечения пациентов, получающих нефракционированный гепарин.

Кроме того, **АКТИН** можно использовать в комбинации с дефицитной по соответствующему фактору (FVIII, FIX, FXI или FXII) плазмой для количественного определения факторов свертывания: FVIII, FIX, FXI и FXII.

Принцип метода

Факторы внутренней системы коагуляции активируются путем инкубации плазмы с оптимальным количеством фосфолипидов и поверхностным активатором. Добавление ионов кальция запускает процесс коагуляции, и замеряется время свертывания.

Реагенты

Примечание: **АКТИН** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Актин АКТИН	<p>Готовая к использованию жидкость, содержащая:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цефалин кролика ^a в $1,0 \times 10^{-4}$ М эллаговой кислоте • Консервант • Стабилизатор • Буфер 	<p>2–8 °C</p> <p>При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.</p> <p>Не замораживать!</p>	<p>2–15 °C:</p> <p>сразу после вскрытия, 7 дн.^b</p>

^a Эталонных значений активности кефалина из мозга кролика нет.

^b закрытый исходный флакон

При оттаивании может образовываться зеленый осадок из эллаговой кислоты и липидов. Перед использованием перемешать, перевернув флакон. Избегать загрязнения плазмой.

Признаки истечения срока годности: отклонения от нормальных значений, принятых в лаборатории, при тестировании нормальной плазмы или контрольных материалов.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).

Осторожно!

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагента

Перед использованием **АКТИН** нужно перемешать, осторожно переворачивая флакон (от 5 до 8 раз).

Забор и подготовка образца

Забор образца

Смешайте девять частей свежесобранной крови пациента с одной частью 0,11 моль/л или 0,13 моль/л (3,2 % или 3,8 %) раствора цитрата натрия^{24,25}. Рекомендуется собирать образцы крови для коагуляционного анализа на основе плазмы крови путем венопункции с использованием системы забора крови, которая отбирает образцы непосредственно в стеклянную или пластиковую вакуумную пробирку, содержащую соответствующую добавку. На рынке имеются вакуумные пробирки, содержащие необходимый антикоагулянт; их можно с осторожностью использовать при анализе свертываемости крови. Для особых исследований предпочтительнее использовать шприц. Как можно скорее после забора обработайте образец крови на центрифуге при 1 500 × g в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре. Хранить в закрытой пробирке при комнатной температуре.

Хранение образца

Хранить в закрытой пробирке при комнатной температуре. Если анализ должен проводиться немедленно, плазму можно оставить на осажденных эритроцитах. В противном случае ее необходимо отделить. Чтобы отделить плазму, при помощи пластиковой пастеровской пипетки переместите ее в пластиковую пробирку. Не хранить на льду. Анализ негепаринизированной плазмы должен быть проведен не позднее чем через 4 ч. после забора крови. Плазму, содержащую нефракционированный гепарин, следует обработать на центрифуге не позднее чем через один час после забора крови, хранить при комнатной температуре и проанализировать не позднее чем через 4 ч²⁶. Обедненную тромбоцитами плазму можно заморозить при температуре ≤ −20 °C и хранить до 2 нед. в морозильнике, не имеющем функции «без инея». Размораживать замороженную плазму нужно быстро при температуре 37 °C, затем аккуратно перемешать и немедленно провести анализ. Образцы не должны оставаться при температуре 37 °C > 5 мин²⁷. Подробнее о подготовке и хранении образцов см. в документе CLSI H21-A58¹¹.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание		
B4218-1	Актин АКТИН	10 ×	2 мл
B4218-2	Актин АКТИН	10 ×	10 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORHO37	CaCl ₂ SOLUTION , Хлорид Кальция (0,025 моль/л)
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма, или
REF 291070	Си-Трол, контрольная плазма 1 (Dade® Ci-Trol® 1), или
REF B4244-10	Си-Трол CONTROL 1 , Си-Трол, контрольная плазма 1 (Dade® Ci-Trol® Level 1), в качестве контроля для нормального диапазона
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология, или
REF 291071	Си-Трол, контрольная плазма 2 (Dade® Ci-Trol® 2), или
REF B4244-20	Си-Трол CONTROL 2 , Си-Трол, контрольная плазма 2 (Dade® Ci-Trol® Level 2), в качестве контроля для патологического/терапевтического диапазона
REF 291072	Си-Трол, контрольная плазма 3 (Dade® Ci-Trol® 3), или
REF B4244-30	Си-Трол CONTROL 3 , Си-Трол, контрольная плазма 3 (Dade® Ci-Trol® Level 3), в качестве контроля для патологического/терапевтического диапазона
REF B4224-50	Си-Трол HEPARIN CONTROL 1 , Dade® Ci-Trol® Heparin Control, Low
REF B4224-60	Си-Трол HEPARIN CONTROL 2 , Dade® Ci-Trol® Heparin Control, High
–	Для сбора крови используйте цитрат натрия (0,11 моль/л или 0,13 моль/л/3,2 % или 3,8 %), или Системы забора крови
–	Дистиллированная или деионизированная вода без консервантов
–	Пластиковые пробирки
–	Пипетки для точного отмеривания 0,1 мл
Анализаторы гемостаза ^c , например:	<ul style="list-style-type: none"> • Система BCS® XP • BFT II Analyzer • Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 • Система SYSMEX CA-1500 • Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i • Система SYSMEX CS-2500 • Система SYSMEX CS-5100 • Система SYSMEX CN-3000/CN-6000

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение анализа вручную

Предварительно нагреть CaCl ₂ SOLUTION при 37 °C		
Предварительно нагреть 0,1 мл ACTIN для 1 мин. в 37 °C. (Перемешайте перед использованием.)		
Отмерьте пипеткой в коагулологическую пробирку следующие объемы.		
	Тестовый образец	Контрольная плазма
ACTIN (Предварительно нагретый .)	0,1 мл	0,1 мл
Плазма	0,1 мл	–
Контрольная плазма	–	0,1 мл

	Хорошо перемешайте. Инкубировать при 37 °C в течение 3 мин.	
CaCl ₂ SOLUTION (Предварительно нагретый .)	0,1 мл	0,1 мл
	Одновременно с добавлением CaCl ₂ SOLUTION запустите секундомер. Хорошо перемешайте. После 20 сек. наблюдайте формирование сгустка.	

Примечание: Время инкубации, превышающее 5 мин., может привести к потере FV и FVIII, и потому не рекомендуется.

В каждой лаборатории должно быть определено оптимальное время нагрева и активации для конкретной аналитической системы.

Использование АРТТ для мониторинга терапии нефракционированным гепарином

При использовании АРТТ для этой цели нужно помнить о факторах, которые могут повлиять на результат. Ниже приведены общие соображения:

- А. Время забора имеет значение, поскольку период полураспада *in vivo* нефракционированного гепарина составляет примерно 1,5 ч⁵. При введении он дает немедленный антикоагуляционный эффект, но величина этого эффекта быстро убывает со временем. Эффект особенно заметен при нерегулярных однократных внутривенных инъекциях.
- В. На результат теста может оказать влияние антикоагулянт, используемый для сбора образцов.
- С. Фактор 4 тромбоцитов, гепарин нейтрализующий фактор в альфа-гранулах тромбоцитов, может быть высвобожден при агрегации или повреждении тромбоцитов. Чтобы предотвратить это явление *in vitro*, образец нужно забирать с минимальными повреждениями. Известно, что низкие температуры индуцируют агрегацию тромбоцитов и высвобождение фактора 4 тромбоцитов, поэтому для исследований с участием гепарина рекомендуется обработка на центрифуге при комнатной температуре.
- Д. Применимость АЧТВ для мониторинга терапии с применением нефракционированного гепарина сильно зависит от времени. Задержка в тестировании образцов приведет к увеличению показаний АЧТВ. Поэтому анализ всех образцов строго обязательно проводить как можно скорее.
- Е. Повышенное время контактной активации может привести к увеличению показаний АРТТ в плазме, содержащей гепарин. Обязательно должен быть установлен строгий стандарт оптимального времени активации нагревом для смеси из реагента **АКТИН** и плазмы¹².
- Ф. Различные аналитические системы (ручные, фотооптические и т.д.) имеют разную чувствительность к гепарину. Не следует постоянно использовать разные системы для анализа.
- Г. Где возможно, следует до начала терапии установить базовые показатели АЧТВ по каждому пациенту, чтобы можно было видеть, как АЧТВ отдельного пациента соотносится с нормальным диапазоном, принятым для этого теста в лаборатории.
- Н. Установлено, что имеются отличия в оценке качества нефракционированного гепарина, полученного из разных источников и от разных производителей. Реактивность *in vivo* меняется в зависимости от типа введенного гепарина, особенностей метаболизма пациента и одновременно назначенных препаратов^{5,6}.
- И. Поскольку показания АРТТ могут меняться в зависимости от используемых методик, способов, оборудования, партий реагентов и гепарина, каждой лаборатории следует принять собственные терапевтические диапазоны или верифицировать их в случае изменения одной или более из перечисленных переменных. Этого можно достичь, одновременно определяя АРТТ и концентрацию гепарина в образцах пациента, получающего гепариновую терапию. На основе данных регрессионного анализа можно построить кривую «доза — эффект» и вывести диапазон АРТТ, соответствующий концентрации гепарина от 0,3 до 0,7 Е/мл (по анализу ингибирования фактора Ха)^{4,5,6}.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон:	Си-Трол, контрольная плазма 1 (Dade® Ci-Trol® 1), Ci-Trol CONTROL 1 , или CONTROL N
Патологический диапазон:	Си-Трол, контрольная плазма 2 (Dade® Ci-Trol® 2), Ci-Trol CONTROL 2 , или Си-Трол, контрольная плазма 3 (Dade® Ci-Trol® 3), Ci-Trol CONTROL 3 , или CONTROL P
Мониторинг гепарина:	Ci-Trol HEPARIN CONTROL 1 Ci-Trol HEPARIN CONTROL 2

Два материала контроля качества (один для нормального, один для патологического/терапевтического диапазона) необходимо анализировать в начале серии тестов, при смене флаконов с реагентами и как минимум один раз за 8-часовую смену. Контрольный материал следует подготавливать и обрабатывать так же, как образцы пациентов. В каждой лаборатории должны быть приняты собственные доверительные диапазоны для контрольных материалов. Обычно это от ± 2 до $\pm 2,5$ стандартных отклонения (СО) от среднего значения по контрольному материалу. Если значения по контрольному материалу выходят за доверительный интервал, нужно проверить эти материалы, реагенты и инструмент. Перед включением в отчет показаний по пациентам рекомендуется документировать все шаги, которые были предприняты для обнаружения и устранения проблемы. Для каждого нового лота реагентов или контрольного материала диапазоны нужно устанавливать заново.

Результаты

Результаты измерения активированного частичного тромбопластинового времени включаются в отчет как «APTT в секундах». Эти результаты должны соотноситься с нормальным диапазоном для анализа АРТТ, принятым в лаборатории. Рекомендуется включать в отчет как результат, полученный по пациенту, так и нормальный диапазон. Контрольные значения системы проверки реагентов никогда не должны использоваться в качестве нормального диапазона. Более того, включение в отчет результатов АРТТ в связке только с верхней границей нормального диапазона может привести к неверной интерпретации. Низкое значение АРТТ также может свидетельствовать о патологическом состоянии системы свертывания крови пациента.

Ограничения процедуры

Анализ АЧТВ охватывает весь процесс свертывания, от контактной активации до формирования фибрина. Поэтому его результаты больше подвержены колебаниям, чем результаты более узких анализов. Контроль и использование АЧТВ по этой причине имеют естественные ограничения. Совершенно необходим строгий контроль состояния образцов плазмы. Согласно исследованиям, декомпозиция образца может произойти быстрее, если образец хранится не в холодильнике. Следует избегать образцов плазмы исключительно малого объема (по состоянию до тестирования), поскольку может произойти изменение pH плазмы по сравнению с естественным. Такие изменения могут привести к декомпозиции компонентов плазмы системы свертывания крови.

Необходимо помнить, что результат измерения АРТТ может меняться под действием часто назначаемых препаратов. Было обнаружено снижение показателя АРТТ у мужчин, принимающих конъюгированный эстроген, и женщин, принимающих оральные контрацептивы^{13,14}. Было отмечено повышение показателя АРТТ при назначении дифенина, гепарина, варфарина, налоксона и введении рентгеноконтрастных препаратов^{15,16}. Терапевтические дозы гирудина или иного прямого ингибитора тромбина могут повышать время свертывания¹⁷.

Антибактериальные препараты из группы липогликопептидов (такие как оритаваксин или телаванцин) могут оказывать мешающее влияние на анализы на АЧТВ. См. инструкцию по применению соответствующих препаратов.

Наконец, на результат может повлиять выбор антикоагулянта (например, цитрат или оксалат) и состояние образца (гемолизированный, липемический, парентеральное питание и т. п.)^{6,18,19}. Последнее особенно важно при оптическом измерении АРТТ. Дефицит фактора свертывания крови, который должен был проявиться в увеличенном времени свертывания, может быть компенсирован повышенным уровнем одного или нескольких иных факторов свертывания и

выглядеть в результатах нормальным. Аналогичным образом присутствие активных интермедиатов, которые способны сократить время свертывания, может скрыть состояние, в котором АРТТ должно было увеличиться. Умеренный или незначительный дефицит каждого из нескольких факторов может оказать кумулятивный эффект на повышение АРТТ.

Анализ АРТТ представляет собой функциональный анализ для выявления общих нарушений гемостаза эндогенной системы свертывания крови. Известно, что низкая концентрация факторов свертывания FXII, FV, FX и высокая концентрация продуктов распада фибрина (фибриногена) также влияют на анализ¹⁹.

Если неожиданно получены результаты АРТТ, выходящие за пределы нормальных значений, следует всегда проводить дополнительные исследования свертываемости для определения причины таких результатов.

Антикоагулянтное действие гепарина обуславливается его способностью в сочетании с кофактором плазмы оказывать влияние на несколько аспектов механизма свертывания, тем самым снижая скорость формирования фибрина (см. раздел «Использование АРТТ для мониторинга терапии нефракционированным гепарином», стр. 5). Гепариназа (Нерзуте) может использоваться в качестве нейтрализатора гепарина в плазме, чтобы исключить загрязнение гепарином при коагуляционном анализе²¹.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах.

Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются.

Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

В одном из исследований у практически здоровых пациентов с использованием одной из партий **АКТИН** были получены следующие результаты:

	n	Медиана [с]	90 % Стандартный интервал	
			5 процентиль [с]	95 процентиль [с]
Система SYSMEX CA-1500	111	26,6	22,7	31,8
Система BCS®	111	26,1	22,8	31,0

Нормированные диапазоны для других категорий, например педиатрических групп, следует устанавливать по мере надобности.

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Примечание: В документе CLSI C28-A2 (процитирован в H47-A)^{22,23} указывается, что допустимо применять параметрический подход (среднее ± 2 SD). Однако сначала нужно убедиться в выполнении критерия, обязательного для этого подхода (нормальное распределение по Гауссу).

Конкретные рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Чувствительность

Чувствительность **АКТИН** к факторам

В соответствии с руководством CLSI H47-A2 используемое сочетание реагента АРТТ и прибора должно давать аномально длительные результаты для плазмы, которая имеет активность фактора менее 30 % от нормы для факторов свертывания VIII, IX и XI. В руководстве CLSI H47-A2 рекомендуется определять уровни чувствительности путем серийного разведения нормальной плазмы до дефицитной плазмы. Уровни чувствительности, определенные этим методом, в идеале должны находиться в диапазоне между 30 и 45 % от нормы. Однако уровни чувствительности к факторам, определенные этим методом, сильно зависят от используемой дефицитной плазмы²⁸.

Чувствительность к гепарину

Для определения чувствительности к гепарину было проанализировано 83 образца от 18 пациентов, получавших нефракционированный гепарин. Терапевтический диапазон АРТТ для терапии нефракционированным гепарином в соответствии с терапевтическим диапазоном антифактора Ха от 0,3 до 0,7 МЕ/мл находился в пределах 60 до 100 с при использовании **АКТИН** в системе SYSMEX CS-5100. Каждая отдельная лабораторная клиника должна определить собственный терапевтический диапазон гепарина, используя метод ex vivo в соответствии с руководством CLSI (H57-A2)²⁹.

Чувствительность к волчанке

Проанализировав 97 образцов с подтвержденным волчаночным антикоагулянтом с помощью **АКТИН**, определили медианное значение АРТТ, составившее 31,1 с; для 58 из 97 образцов значение АРТТ не превышало 97,5-го перцентиля нормальной контрольной группы этого исследования, демонстрируя низкую чувствительность **АКТИН** к наличию волчаночных антикоагулянтов³⁰.

Точность

Исследования точности, проведенные с использованием методик, описанных в настоящем вкладыше, показывают, что надлежащим образом выполненный анализ АЧТВ дает стандартное отклонение (SD), соответствующее коэффициенту вариации (CV) менее чем в < 5 % в нормальном диапазоне. Дополнительные исследования, направленные на определение повторяемости при повторном анализе того же образца, показывают, что надлежащим образом выполненный анализ АЧТВ дает результаты, согласующиеся в пределах 4 % в нормальном диапазоне.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для АРТТ с Актин на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2018 г. Общее медианное значение CV % для воспроизводимости составило < 5 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с партией, прибором, лабораторией и оператором.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

АКТИН может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 4 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

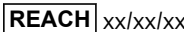
Библиография

1. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:864-73.
2. Leung LLK. Perioperative evaluation of bleeding diathesis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;457-61.
3. Eikelboom JW, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: Time for a fresh look. *Thromb Haemost.* 2006;96:547-52.
4. Bates SM, Johnston M, Hirsh J, et al. Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin. *Arch Intern Med.* 2001;161:385-91.
5. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:188S-203S.
6. Marlar RA, Clement B, Gausman J. Activated partial thromboplastin time monitoring of unfractionated heparin therapy: Issues and recommendations. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43:253-60.
7. Teruya J, West AG, Suell MN. Lupus Anticoagulant Assays. Questions answered and to be answered. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:885-9.
8. Fritsma GA, Dembitzer FR, Randhawa A, et al. Recommendations for appropriate activated partial thromboplastin time reagent selection and utilization. *Am J Clin Pathol.* 2012;137:904-8.
9. Kershaw G. Performance of Activated Partial Thromboplastin Time (APTT): Determining Reagent Sensitivity to Factor Deficiencies, Heparin, and Lupus Anticoagulants. *Methods Mol Biol.* 2017;1646:75-83.
10. Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, et al. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing. *Clin Lab Med.* 2014;34:453-77.
11. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
12. Hattersley PG, Hayse D. The effect of increased contact activation time on the activated partial thromboplastin time. *Am J Clin Pathol.* 1976;66:479-82.
13. Ambrus JL, Schimert G, Lajos TZ, et al. Effect of antifibrinolytic agents and estrogens on blood loss and blood coagulation factors during open heart surgery. *J Med.* 1971;2:65-81.
14. Prasad RN, Koh SC, Viegas OA, et al. Effects on hemostasis after two-year use of low dose combined oral contraceptives with gestodene or levonorgestrel. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1999;5:60-70.
15. Solomon GE, Hilgartner MW, Kutt H. Coagulation defects caused by diphenylhydantoin. *Neurology.* 1972;22:1165-71.
16. Young DS, editor. *Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests*, 5th ed. Washington: AACC Press; 2000.
17. Greinacher A, Warkentin TE. The direct thrombin inhibitor hirudin. *Thromb Haemost.* 2008;99:819-29.
18. Soloway HB, Cox SP, Donahoo JV. Sensitivity of the activated partial thromboplastin time to heparin: effect of anticoagulant used for sample collection. *Am J Clin Pathol.* 1973;59:760-2.
19. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, et al. Quality and reliability of routine coagulation testing: can we trust that sample? *Blood Coag Fibrinolysis.* 2006;17:513-9.
20. Thomas L, Chapter 16 in: *Clinical Laboratory Diagnostics (Labor und Diagnose)*. 8th ed. TH Books; 2016.

21. Harenberg J, Reichel T, Malsch R, et al. Multicentric evaluation of heparinase on aPTT, thrombin clotting time and a new PT reagent based on recombinant human tissue factor. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7:453-458.
22. NCCLS. One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline. NCCLS document **H47-A** [ISBN 1-56238-301-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Wayne, PA 19087, 1996
23. NCCLS. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Second Edition. NCCLS document **C28-A2** [ISBN 1-56238-406-6]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2000
24. Adcock DM, Kressin DC, Marlar RA. Effect of 3.2 % vs 3.8 % sodium citrate concentration on routine coagulation testing. *Am J Clin Pathol*. 1997;107:105–110 doi: 10.1093/ajcp/ 107.1.105.
25. Marlar RA, Potts RM, Marlar AA. Effect on routine and special coagulation testing values of citrate anticoagulant adjustment in patients with high hematocrit values. *Am J Clin Pathol*. 2006;126:400-5. doi: 10.1309/RRQKT2JEYV33D19D.
26. Adcock DM, Kressin DC, Marlar RA. The effect of time and temperature on routine coagulation tests. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998;9:463-70.
27. Woodhams B, Giradot O, Blanco M, et al. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;12:229-36.
28. Lawrie AS, Kitchen S, Efthymiou M, et al. Determination of APTT factor sensitivity- the misleading guideline. *Int J Lab Hematol*. 2013;35:652-657.
29. Geens T, Vertessen F, Malfait R, et al. Validation of the Sysmex CS5100 coagulation analyzer and comparison to the Stago STA-R analyzer for routine coagulation parameters. *Int J Lab Hematol*. 2015;37:372-81.
30. Wissel T, Wagner C. Lupus anticoagulants sensitivity of Siemens APTT reagents. *J Thromb Haemost*. 2013;Suppl.2:1167.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Actin, BCS, Ci-Trol и Dade являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYMEX является товарным знаком компании SYMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

INNOVANCE® Antithrombin

реагент INNOVANCE Antithrombin

CE0197

Назначение

Набор ИННОВАНС антитромбин — это реагент для диагностики *in vitro* для количественного стандартизированного ВОЗ определения антитромбина в человеческой плазме с цитратом натрия в качестве вспомогательного средства диагностики и мониторинга врожденного и приобретенного дефицита антитромбина у пациентов, которые подвержены риску возникновения дефицита антитромбина или у которых предполагается такой дефицит, с помощью автоматических хромогенных методов исследования. Помимо этого Набор ИННОВАНС антитромбин можно использовать для мониторинга заместительной терапии антитромбином.

Сводка

Антитромбин (АТ) — это естественный антикоагулянт, циркулирующий в плазме в концентрации от 112 до 140 мг/л, период полувыведения которого составляет от двух до трех дн. Этот ингибитор сериновой протеазы (серпин) необратимо ингибирует не только тромбин и фактор Фактор Ха, но и факторы Фактор IXa, Фактор XIa, Фактор XIIa, калликреин и плазмин^{1,2}. Ингибирование тромбина и фактора Фактор Ха антитромбином ускоряется примерно тысячекратно в присутствии гепарансульфата (*in vivo*) или гепарина.

Генетически обусловленный дефицит антитромбина связан с высоким риском возникновения тромбоэмболических состояний, которые обычно появляются в молодом (< 40 лет) возрасте. Наследственный дефицит антитромбина классифицируется как дефицитные состояния типов I и II, где дефицит типа I (количественный), как правило, вызван сниженной секрецией функционально нормального антитромбина в кровь, а дефициты типа II (качественные) представляют собой качественные дефекты, приводящие к выработке вариантного белка со сниженной функцией.

Антитромбин синтезируется в печени; приобретенный дефицит антитромбина развивается вследствие сокращения выработки, повышения потребления протеина или потери протеина на фоне таких состояний, как ДВС (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), сепсис, немедленные гемолитические реакции при переливании, повышенная потеря протеина при нефротическом синдроме, тромботическая микроангиопатия, злокачественные заболевания, острые тромботические эпизоды и терапия с применением аспарагиназы. Приобретенный дефицит антитромбина связан с гиперкоагуляционными или истощающими состояниями^{1,2}.

Для проведения диагностики у пациентов с тромбофилией, у которых предполагается наличие наследственного или приобретенного дефицита антитромбина, рекомендуется выполнять анализ хромогенной активности, например Набор ИННОВАНС антитромбин³⁻⁵.

Принципы выполнения процедуры

В анализе Набор ИННОВАНС антитромбин используется принцип измерения пигментообразования. К цитратной плазме добавляется избыточное количество фактора Ха. В

присутствии гепарина часть этого фермента образует комплекс с присутствующим в образце антитромбином и инактивируется. Неингибированный остаток фактора Ха выделяет специфичный пигментообразующий субстрат, вызывая появление окраски. Степень выделения субстрата определяется по повышению поглощения на длине волны 405 нм.

антиромбин + гепарин $\longrightarrow$ [антиромбин • гепарин]

[антиромбин • гепарин] + ФХа (избыт.) $\longrightarrow$ [антиромбин • гепарин • ФХа] + ФХа (остат.)

пигментообразующий субстрат ФХа $\xrightarrow{\text{ФХа (остат.)}}$ трипептид + краситель

Высвобождение красителя обратно пропорционально ингибирующей активности АТ в образце плазмы. Чем меньше концентрация функционально активного АТ, тем выше поглощение в единицу времени.

Реагенты

Примечание: Набор ИННОВАНС антиромбин можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Набор ИННОВАНС антиромбин			
REAGENT	<p>Готовая к использованию жидкость, содержащая:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фактор Ха, человеческий (~1 000 МЕ/л) • Соли • L-глутаминовая кислота, моноватриевая соль • Апротинин • Гепарин (~1 500 МЕ/л) • Гирудин в TRIS/HCl • Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> • BSA • Консерванты <p>pH 8,0</p>	<p>2–8 °C</p> <p>При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.</p>	<p>15–25 °C: сразу после вскрытия, 8 ч.^a</p> <p>2–8 °C: сразу после вскрытия, 4 нед.^a</p>

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
SUBSTRATE	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> • Фактор Ха-субстрат (2,4 ммоль) • Консерванты pH 5,6	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: сразу после вскрытия, 8 ч. ^a ; 2–8 °C: сразу после вскрытия, 4 нед. ^a
BUFFER	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> • Соли в TRIS/HCl • Консерванты pH 8,0	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: сразу после вскрытия, 8 ч. ^a ; 2–8 °C: сразу после вскрытия, 4 нед. ^a

^a закрытый исходный флакон

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).

INNOVANCE Antithrombin **REAGENT**, INNOVANCE Antithrombin **SUBSTRATE**, INNOVANCE Antithrombin **BUFFER**

Опасный ингредиент: реакционная масса 5-хлоро-2-метил-2Н-изотиазол-3-он / 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1) (< 0,0015 % [масс./масс.]).

Может вызвать аллергическую реакцию.



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

INNOVANCE Antithrombin **REAGENT**

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике *in vitro* Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

INNOVANCE Antithrombin **REAGENT**

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагента

Компоненты набора Набор ИННОВАНС антитромбин находятся в жидком состоянии. Для обеспечения однородности перед использованием осторожно и непродолжительно поворачивайте емкости с реагентами. **Не трясти!** Не допускать образования пены!

Взятие образца и обращение с ним

Важно! Всю плазму следует рассматривать как потенциальный источник заражения.

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия (0,11 М; 3,2 %) с 9 частями свежесобранной венозной крови, не допуская образования пены. Как можно скорее обработайте на центрифуге при $1\,500 \times g$ в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре. Снимите пипеткой надосадочную плазму, не затронув тромбоциты. Используйте свежую плазму не позднее чем через 4 ч. при комнатной температуре (от 15 до 25 °C). Если образец нужно будет заморозить, вновь обработайте отделенную плазму на центрифуге и немедленно заморозьте. Информацию о стабильности и условиях хранения замороженных образцов см. в документе CLSI H21-A5⁶.

Размораживать хранимую при ≤ -20 °C плазму нужно быстро, не более чем за 10 мин. при 37 °C (водяная баня), после чего выполнить анализ не позднее чем через 2 ч. Повторно не замораживать. Использовать плазму неразбавленной.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OPFH03	Набор ИННОВАНС антитромбин
	Набор ИННОВАНС антитромбин реагент 4 × 2,7 мл Набор ИННОВАНС антитромбин REAGENT
	Набор ИННОВАНС антитромбин субстрат 4 × 2,7 мл Набор ИННОВАНС антитромбин SUBSTRATE
	Набор ИННОВАНС антитромбин буфер 4 × 5 мл Набор ИННОВАНС антитромбин BUFFER
OPFH05	Набор ИННОВАНС антитромбин
	Набор ИННОВАНС антитромбин реагент 6 × 6,5 мл Набор ИННОВАНС антитромбин REAGENT
	Набор ИННОВАНС антитромбин субстрат 6 × 6,5 мл Набор ИННОВАНС антитромбин SUBSTRATE
	Набор ИННОВАНС антитромбин буфер 6 × 12 мл Набор ИННОВАНС антитромбин BUFFER
OPFH11	Набор ИННОВАНС антитромбин
	Набор ИННОВАНС антитромбин реагент 4 × 2,7 мл Набор ИННОВАНС антитромбин REAGENT
	Набор ИННОВАНС антитромбин субстрат 4 × 2,7 мл Набор ИННОВАНС антитромбин SUBSTRATE
	Набор ИННОВАНС антитромбин буфер 4 × 12 мл Набор ИННОВАНС антитромбин BUFFER

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
REF OQUB19	Очиститель SCS. (только на системах BCS® XP)
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
Анализаторы гемостаза ^b , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система Atellica® COAG 360 Система BCS® XP Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 Система SYSMEX CA-1500 Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100

^b Доступность анализаторов зависит от страны.

(Также см. краткие инструкции.)

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Процедура анализа

Оценка: анализ производится автоматически в анализаторе гемостаза.

Расчет стандартной кривой

Построение стандартной кривой выполняется на основе автоматического анализа **STANDARD PLASMA** и INNOVANCE® антитромбин **BUFFER** в разных концентрациях. Стандартную кривую нужно построить заново, если в используемый инструмент внесены изменения, сменилась используемая партия Набор ИННОВАНС антитромбин или изменились условия выполнения анализа.

Контроль качества

Нормальный диапазон: **CONTROL N** (также см. краткие инструкции)

Патологический диапазон: **CONTROL P**

Два уровня материала контроля качества (нормальный и патологический диапазоны) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые 8 часов каждый день, когда выполняются тесты. В лаборатории должен быть принят свой собственный диапазон контроля качества, либо на основе значений и диапазонов, предлагаемых производителем контрольных материалов, либо на основе контрольных значений, выбранных в самой лаборатории. Если измеренное значение контрольного материала выходит за границы такого заданного диапазона, нужно проверить реагенты, нормированную кривую и анализатор гемостаза. Не включайте в отчет полученные результаты анализа, пока проблема не будет обнаружена, устранена и документирована.

Ограничения процедуры

Терапевтические дозы пероральных прямых ингибиторов фактора Ха могут привести к ложно завышенному значению активности антитромбина⁷. В проведенном исследовании ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) и фондапаринукс (натриевый фондапаринукс) не оказывали влияния на результаты анализа Набор ИННОВАНС антитромбин вплоть до следующих концентраций:

Интерферент	Атрибут	Нет взаимодействия до...	
		SYSMEX CA-1500 Система	BCS®/BCS® XP Система
Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI)	Прямой ингибитор фактора Ха	10 нмоль/л	10 нмоль/л
фондапаринукс (натриевый фондапаринукс)	Непрямой ингибитор фактора Ха	1 мкг/мл (579 нмоль/л)	3 мкг/мл (1,7 мкмоль/л)

Возможное влияние билирубина, гемоглобина и липидов описано в справочных руководствах (кратких инструкциях) к конкретным анализаторам.

Некоторые очень редкие генетические разновидности антитромбина с пониженной функциональной активностью могут выдавать результаты, лежащие в нормированном диапазоне.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

В одном из исследований у практически здоровых пациентов с использованием одной из партий Набор ИННОВАНС антитромбин были получены следующие результаты:

	n	Медиана [% от нормы]	% Стандартный интервал	
			2,5 Перцентиль [% от нормы] ^c	97,5 Перцентиль [% от нормы] ^c
Система BCS®/Система BCS® XP	150	–	83	118

^c Для взрослых

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Конкретные рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Специфичность

Входящий в состав INNOVANCE® Antithrombin **REAGENT** аprotинин блокирует активность любых представленных в образце плазминов⁹. Выделение неспецифического пигментообразующего субстрата любым присутствующим в образце тромбином блокируется тромбин-специфичным ингибитором гирудином, входящим в состав INNOVANCE® Antithrombin **REAGENT**.

В проведенном исследовании следующие концентрации интерферирующих веществ не оказывали влияния на результаты анализа Набор ИННОВАНС антитромбин:

Интерферирующее вещество	Атрибут	Нет взаимодействия до...	
		SYSMEX CA Система	BCS®/BCS® XP Система
Гирудин	Прямой ингибитор тромбина	5 мг/л ^d (716 мкмоль/л)	5 мг/л (716 мкмоль/л)
Кофактор II гепарина	Прямой ингибитор тромбина	400 мг/л ^d (7,0 мкмоль/л)	400 мг/л (7,0 мкмоль/л)
Argatroban	Прямой ингибитор тромбина	200 мкг/мл ^e (380 мкмоль/л)	300 мкг/мл (570 мкмоль/л)
Ингибитор α ₁ -протеиназы (α ₁ -антитрипсин)	Общий ингибитор сериновой протеазы	4 г/л ^d (85,6 мкмоль/л)	4 г/л (85,6 мкмоль/л)
Нефракционированный гепарин (UFH)	Непрямой ингибитор фактора Ха	2 МЕ/мл ^d	4 МЕ/мл
Низкомолекулярный гепарин (LMWH)	Непрямой ингибитор фактора Ха	2,8 МЕ/мл ^e	6 МЕ/мл

^d Система SYSMEX CA-7000

^e Система SYSMEX CA-1500

Чувствительность

Предел количественного определения (ПКО) анализа зависит от прибора, на котором выполняется анализ. ПКО находился в диапазоне от 4 до 7 % от нормы.

Точность

На системах BCS®/BCS® XP проводились исследования точности в соответствии с руководством CLSI EP5-A2⁸, в которых использовались **CONTROL N** (контрольная плазма нормального диапазона) и **CONTROL P** (контрольная плазма патологического диапазона), а также Патологическая пулированная плазма (пул человеческой плазмы в спорном диапазоне).

Образец	n	Среднее [% от нормы]	Повторяемость изме- рений (в пределах од- ной серии) КВ [%]	Воспроизводимость изме- рений в пределах лабора- тории (Общая) [%]
CONTROL N	80	95,8	2,8	3,7
CONTROL P	80	31,4	2,6	4,5
Патологическая пулированная плазма	80	61,7	1,9	3,5

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для Набор ИННОВАНС антитромбин на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2019 г. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 10 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

Регрессионный анализ результатов позволил получить следующие уравнения.

Набор ИННОВАНС антитромбин	n	Угловой коэффи- циент	Константа уравне- ния	Коэффициент кор- реляции
Набор ИННОВАНС антитромбин (BCS®/Система BCS® XP)/ Berichrom AT III (BCS®/Система BCS® XP)	300 ^f	1,01	1,96 % от нормы	0,948

^f 4,8–131,3 % от нормы

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

Набор ИННОВАНС антитромбин может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 5 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие

новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

Библиография

1. Maclean PS, Tait RC. Hereditary and acquired antithrombin deficiency: epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs*. 2007;67:1429-40.
2. Kottke-Marchant K, Duncan A. Antithrombin deficiency – issues in laboratory diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:1326-36.
3. Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for antithrombin deficiency. *Am J Hematol*. 2010;85:947-50.
4. Merz M, Böhm-Weigert M, Braun et al. Clinical multicenter evaluation of a new FXa-based Antithrombin assay. *Int J Lab Hematol*. 2011;33:498-506.
5. Marlar RA, Gausman JN. Laboratory testing issues for protein C, protein S, and antithrombin. *Int J Lab Hematol*. 2014;36:289-95.
6. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
7. Escolar G, Villata J, Casals F, et al. Rivaroxaban. *Drugs Future*. 2006;31(6):484-493.
8. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document **EP5-A2** [ISBN 1-56238-542-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004
9. Wendel HP, Heller W, Gallimore MJ. Aprotinin in therapeutic doses inhibits chromogenic peptide substrate assays for protein C. *Thromb Res*. 1994;74:543-8.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Berichrom и INNOVANCE являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYMEX является товарным знаком компании SYMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2010–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Thromboclotin®

реагент Thromboclotin

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

Тромбоклотин — это реагент для диагностики *in vitro*, предназначенный для количественного определения тромбинового времени в человеческой плазме с цитратом натрия и используемый в качестве вспомогательного средства при диагностике связанных с фибриногеном нарушений гемостаза у пациентов с признаками нарушения свертываемости крови и подверженных риску возникновения кровотечений с помощью автоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования.

Для тестирования на тромбиновое время международный референтный препарат или метод недоступны.

Резюме и разъяснение

Анализ на тромбиновое время — это скрининговый анализ коагуляции, обычно выполняемый для изучения нарушений свертываемости крови. Тромбиновое время отражает кинетику формирования и полимеризации фибрина и коррелирует с концентрацией и функционированием фибриногена; связанные с фибриногеном и полимеризацией фибрина врожденные и приобретенные нарушения (включая повышенный уровень продуктов распада фибрин(оген)а) приводят к увеличению тромбинового времени¹⁻³.

Помимо этого, тромбиновое время дозозависимо увеличивается в ответ на применение нефракционированного гепарина и прямых ингибиторов тромбина. Тромбиновое время может использоваться для мониторинга терапии парентеральными прямыми ингибиторами тромбина, такими как аргатробан и бивалирудин, и чувствительно реагирует даже на низкие уровни перорального прямого ингибитора тромбина — дабигатрана⁴⁻⁶.

Определение тромбинового времени может быть полезно в следующих случаях:

- При выявлении нарушений формирования фибрина (например, дисфибриногемии или присутствия продуктов распада фибрин(оген)а в результате фибринолитической терапии) или при подозрении на состояния с серьезным дефицитом фибриногена¹⁻³
- При мониторинге применения парентеральных прямых ингибиторов тромбина⁴
- Для исключения присутствия даже низкого уровня дабигатрана⁶

В сочетании с нечувствительным к гепарину батроксобиновым временем тромбиновое время может использоваться для определения наличия гепарина в образце, как вследствие терапии гепарином, так и вследствие загрязнения гепарином при отборе образца.

Принцип метода

Тромбин преобразует содержащийся в образце плазмы фибриноген в фибрин, из-за чего образуется тромб. Принцип метода состоит в измерении времени, необходимого на формирование этого тромба.

Реагенты

Примечание: Тромбоклотин можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Тромбоклотин	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Тромбин, бычий (восстановленный: 2,5 МЕ/мл) Стабилизатор 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: восстановленный, 7 дн.; 15–25 °C: восстановленный, 24 ч.; ≤ –20 °C ^a : восстановленный, ≤ 1 мес. Не замораживать повторно!

^a при условии заморозки сразу после растворения

Не замораживайте снова после разморозки.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



Опасность! Тромбоклотин

Опасный ингредиент: Тромбин, бычий (1,43 % [масс./масс.]).

H334: При вдыхании может вызывать аллергию или симптомы астмы или затруднение дыхания.

P261: Избегать вдыхания газа/пара/пыли/аэрозолей. **P304 + P340:** ПРИ ВДЫХАНИИ: Вынести человека на свежий воздух и обеспечить ему удобное для дыхания положение. **P342 + P311:** При наличии респираторных симптомов: Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту.

Осторожно!

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Растворите и тщательно перемешайте содержимое 1 флакона Тромбоклотин в 10 мл дистиллированной или деионизированной воды. Восстановленный раствор готов к использованию. Он содержит примерно 2,5 единицы NIH тромбина на мл. Перед использованием снова осторожно перемешайте.

Забор и подготовка образца

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия (0,11 моль/л) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены. Немедленно отцентрифугируйте (не менее 1500 × g в течение как минимум 10 мин.), удалите надосадочную плазму и храните при температуре от 15 до 25 °C до проведения анализа.

Стабильность образцов при температуре от 15 до 25 °C: 4 ч.

Анализ содержащих гепарин образцов должен быть выполнен не позднее, чем через 2 ч.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
281007	Thromboclotin®/ Тромбоклотин 10 × → 10 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORKE41	CONTROL _N , Контрольная плазма, Нормалии
REF 291070	Си-Трол, контрольная плазма 1 или
REF B4244-10	Ci-Trol CONTROL ₁ , Си-Трол, контрольная плазма 1, в качестве контроля для нормального диапазона
Анализаторы гемостаза ^b , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система BCS® XP BFT II Analyzer Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 Система SYSMEX CA-1500 Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100

^b Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Процедура анализа

Отмерьте пипеткой в предварительно нагретые пробирки для коагулологии следующие объемы:		
	Плазма	Контрольная плазма
Плазма	0,2 мл	–
Контрольная плазма	–	0,2 мл
Предварительно выдержите на водяной бане 1–2 мин. при температуре 37 °C, либо 2–4 мин. на термоблоке при 37 °C.		

Восстановленный раствор Тромбоклотин (не нагревать предварительно)	0,2 мл	0,2 мл
Запустите секундомер одновременно с добавлением Тромбоклотин.		

Всегда выполняйте определение дважды.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: Контрольная плазма, Норма, Си-Трол, контрольная плазма 1 или Си-Трол, контрольная плазма 1

Контрольный образец необходимо анализировать в начале серии тестов, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые 8 часов каждый день, когда выполняются тесты. Контрольный материал нужно обработать как обычный образец. В лаборатории должны быть приняты свои собственные диапазоны контроля качества, либо на основе значений и диапазонов, предлагаемых производителем контрольных материалов, либо на основе значений, выбранных в самой лаборатории. Если контрольные значения выходят за пределы установленных диапазонов, проверьте инструмент, реагент и калибровку.

Результаты

Результаты приведены в сек.

Ограничения процедуры

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Высвобождение фактора 4 тромбоцитов из-за повышенного их разрушения (неадекватный забор крови, подготовка образца или хранение) ингибирует гепарин и потому может вызывать заметные колебания тромбинового времени при анализе гепаринизированных образцов.

Ожидаемые значения

15 до 22 сек.

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Конкретные рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерения зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Точность

Прецизионность Тромбоклотин проверяли в системе SYSMEX CA-1500 с помощью **CONTROL N** и Патологическая пулированная плазма в течение 5 дн. в 8-кратных сериях. Коэффициент вариации в рамках серии тестов составил 1,3 % и 1,9 %, а от дня ко дню — 2,4 % и 7,6 % соответственно.

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для анализа тромбинового времени с Тромбоклотин на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2020/2021 гг. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило <7 %, в том числе для факторов вариабельности, связанных с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

Тромбоклотин может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 3 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

Библиография

1. Hayward CP, Moffat KA. Laboratory testing for bleeding disorders: strategic uses of high and low-yield tests. *Int J Lab Hematol* 2013; 35:322-33.
2. Verhovsek M, Moffat KA, Hayward CP. Laboratory testing for fibrinogen abnormalities. *Am J Hematol*. 2008; 83:928-31.
3. Hill M, Dolan G. Diagnosis, clinical features and molecular assessment of the dysfibrinogenemias. *Haemophilia*. 2008; 14:889-97.
4. Peters GL, Erwin PB, Pitlick MK, et al. Utilization of coagulation assays in clinical therapeutics. *Pharmacotherapy* 2013; 33:1214-22.
5. Beiderlinden M, Werner P, Bahlmann A, et al. Monitoring of argatroban and lepirudin anticoagulation in critically ill patients by conventional laboratory parameters and rotational thromboelastometry - a prospectively controlled randomized double-blind clinical trial. *BMC Anesthesiol*. 2018; 18:18.
6. Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, et al. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. *Pharmacotherapy*. 2017; 37:236-248 doi: 10.1002/phar.1884.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

BCS, Ci-Trol, Dade и Thromboclotin являются товарными знаками компании Siemens Healthineers. SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Dade® Ci-Trol® 1

плазма контрольная Dade Ci-Trol 1

C € 0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Контрольная плазма нормального диапазона

Назначение

Си-Трол, контрольная плазма 1 создавался как контрольный препарат нормального диапазона для использования в коагуляционных тестах совместно с цитратом натрия, выступающим в роли раствора антикоагулянта. Препарат используется для контроля прецизионности и точности различных систем реагентов в следующих тестах:

1. Протромбиновое время (PT)
2. Активированное частичное тромбопластиновое время (APTT)
3. Тромбиновое время (TT)
4. Фибриноген
5. Антитромбин III (АТIII)
6. Батроксобиновое время/рептилазное время

Целевые значения были определены с помощью механических и оптических коагулометров с использованием реагентов Siemens Healthineers. Эти значения отражают международный стандарт по калибровке на основе пула цитратной плазмы.

Реагенты

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Си-Трол, контрольная плазма 1	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Человеческая плазма^a 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: восстановленный, 16 ч. ^b ; 15–25 °C: восстановленный, 8 ч. ^b

^a производится из объединенной свежееобработанной цитратами нормальной плазмы человека.

^b закрытый исходный флакон

Препарат изготавливается под тщательным контролем, обеспечивающим сохранение всех свойств плазмы.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу siemens-healthineers.com/sds.



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике in vitro Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Добавьте **ровно 1,0 мл дважды дистиллированной воды**, затем аккуратно наклоните флакон и оставьте на **15 мин.**, предварительно закрыв. Перед использованием еще раз аккуратно перемешайте! Си-Трол, контрольная плазма 1 можно использовать так же, как свежееотобранную цитратную плазму.

О назначенных значениях

Целевые значения рассчитываются механическими и оптическими устройствами при 37 °C. В целом полученные результаты (сек.; % от нормы; МНО; % активности) должны находиться в доверительном интервале, указанном в таблице целевых значений, привязанных к серии.

Значения могут быть введены через устройство хранения данных на системе Atellica® COAG 360 и системе BCS® XP.

Однако результаты, измеряемые в сек., сильно зависят от используемого метода, оборудования, методики работы и специфичности реагента и потому могут в отдельных случаях выходить за пределы указанных доверительных интервалов.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание	
291070	Си-Трол, контрольная плазма 1 Таблица присвоенных значений для лота	10 × → 1 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
Анализаторы гемостаза ^c , например:	<ul style="list-style-type: none">• Система Atellica® COAG 360• Система BCS® XP• BFT II Analyzer• Система серии SYSMEX CA-500/CA-600• Система SYSMEX CA-1500• Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i• Система SYSMEX CS-2500• Система SYSMEX CS-5100• Система SYSMEX CN-3000/CN-6000

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Ci-Trol и Dade являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYMEX является товарным знаком компании SYMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Dade® Ci-Trol® 2

плазма контрольная Dade Ci-Trol 2

C€0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Контрольная плазма терапевтического диапазона

Назначение

Си-Трол, контрольная плазма 2 используется для контроля коагуляционных тестов в среднем и верхнем терапевтическом диапазоне пероральной антикоагулянтной терапии. Имея сниженную активность факторов FII, FVII, FIX и FX, этот контроль аналогичен плазме пациента, получающего антикоагулянтную терапию. Си-Трол, контрольная плазма 2 рекомендуется использовать в каждом цикле в качестве «патологической плазмы» для контроля точности и прецизионности. Помимо контрольных значений протромбинового времени (PT), Си-Трол, контрольная плазма 2 также предлагает целевые значения для активированного частичного тромбопластинового времени (APTT), чтобы обеспечить мониторинг сниженной активности внутренних факторов свертывания, а также терапевтического диапазона гепариновой терапии. Целевые значения были определены с помощью механических и оптических коагулометров с использованием реагентов Siemens Healthineers. Эти значения отражают международный стандарт по калибровке на основе пула цитратной плазмы.

Реагенты

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Си-Трол, контрольная плазма 2	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Человеческая плазма^a 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: восстановленный, 16 ч. ^b ; 15–25 °C: восстановленный, 8 ч. ^b

^a производится из объединенной свежееобработанной цитратами плазмы человека.

^b закрытый исходный флакон

Предупреждения и меры предосторожности

- Только для диагностики *in vitro*.
- Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.
- Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.
- Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике in vitro Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Добавьте **ровно 1,0 мл дважды дистиллированной воды**, затем аккуратно наклоните флакон и оставьте на **15 мин.**, предварительно закрыв. Перед использованием еще раз аккуратно перемешайте! Си-Трол, контрольная плазма 2 можно использовать так же, как свежесобранную цитратную плазму.

О целевых значениях

Целевые значения рассчитываются механическими и оптическими устройствами при 37 °C. В целом полученные результаты (сек.; % от нормы; МНО; % активности) должны находиться в доверительном интервале, указанном в таблице целевых значений, привязанных к серии.

Значения могут быть введены через устройство хранения данных на системе Atellica® COAG 360 и системе BCS® XP.

Однако результаты, измеряемые в сек., сильно зависят от используемого метода, оборудования, методики работы и специфичности реагента и потому могут в отдельных случаях выходить за пределы указанных доверительных интервалов.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
291071	Си-Трол, контрольная плазма 2/ Dade® Ci-Trol® 2 Таблица присвоенных значений для лота
	10 × → 1 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
Анализаторы гемостаза ^c , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система Atellica® COAG 360 Система BCS® XP BFT II Analyzer Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 Система SYSMEX CA-1500 Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100 Система SYSMEX CN-3000/CN-6000

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям

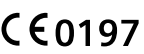
РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.
siemens-healthineers.com

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Ci-Trol и Dade являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Dade® Ci-Trol® 3

плазма контрольная Dade Ci-Trol 3

C€0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Контрольная плазма терапевтического диапазона

Назначение

Си-Трол, контрольная плазма 3 используется для контроля коагуляционных тестов в верхнем терапевтическом диапазоне пероральной антикоагулянтной терапии. Имея сниженную активность факторов FII, FVII, FIX и FX, этот контроль аналогичен плазме пациента, получающего антикоагулянтную терапию. Си-Трол, контрольная плазма 3 рекомендуется использовать в каждом цикле в качестве «патологической плазмы» для контроля точности и прецизионности. Помимо контрольных значений протромбинового времени (PT), Си-Трол, контрольная плазма 3 также предлагает целевые значения для активированного частичного тромбопластинового времени (APTT), чтобы обеспечить мониторинг сниженной активности внутренних факторов свертывания, а также терапевтического диапазона гепариновой терапии. Целевые значения были определены с помощью механических и оптических коагулометров с использованием реагентов Siemens Healthineers. Эти значения отражают международный стандарт по калибровке на основе пула цитратной плазмы.

Реагенты

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Си-Трол, контрольная плазма 3	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Человеческая плазма^a 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: восстановленный, 16 ч. ^b ; 15–25 °C: восстановленный, 8 ч. ^b

^a производится из объединенной свежееобработанной цитратами плазмы человека.

^b закрытый исходный флакон

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике in vitro Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Добавьте **ровно 1,0 мл дважды дистиллированной воды**, затем аккуратно наклоните флакон и оставьте на **15 мин.**, предварительно закрыв. Перед использованием еще раз аккуратно перемешайте! Си-Трол, контрольная плазма 3 можно использовать так же, как свежесобранную цитратную плазму.

О целевых значениях

Целевые значения рассчитываются механическими и оптическими устройствами при 37 °C. В целом полученные результаты (сек.; % от нормы; МНО; % активности) должны находиться в доверительном интервале, указанном в таблице целевых значений, привязанных к серии.

Значения могут быть введены через устройство хранения данных на системе Atellica® COAG 360 и системе BCS® XP.

Однако результаты, измеряемые в сек., сильно зависят от используемого метода, оборудования, методики работы и специфичности реагента и потому могут в отдельных случаях выходить за пределы указанных доверительных интервалов.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
291072	Си-Трол, контрольная плазма 3/ Dade® Ci-Trol® 3 Таблица присвоенных значений для лота
	10 × → 1 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
Анализаторы гемостаза ^c , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система Atellica® COAG 360 Система BCS® XP BFT II Analyzer Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 Система SYSMEX CA-1500 Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100 Система SYSMEX CN-3000/CN-6000

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям

РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.
siemens-healthineers.com

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Ci-Trol и Dade являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Dade Innovin

реагент Dade Innovin

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

Дейд Инновин — это реагент для диагностики *in vitro* для количественного определения протромбинового времени (РТ) в плазме крови человека с цитратом натрия, выступающий в качестве вспомогательного средства при диагностике, скрининге для оценки нарушений свертываемости крови и мониторинга пероральной антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования.

Для мониторинга антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К значение РТ регистрируется в виде стандартизированного ВОЗ МНО (международного нормализованного отношения).

Резюме и разъяснение

Реагент Дейд Инновин изготовлен из очищенного рекомбинантного тканевого фактора человека, продуцированного в клетках *E. coli*, в сочетании с синтетическими фосфолипидами (тромбопластин), кальцием, буферами и стабилизаторами. Реагент запускает свертывание по внешнему и общему пути в общем скрининговом анализе на протромбиновое время (РТ).

РТ — клинически значимый анализ для определения нарушений свертываемости крови, который может использоваться¹⁻³:

- для мониторинга терапии пероральными антикоагулянтами у пациентов, получающих антагонисты витамина К,
- при оценке риска кровотечения перед хирургическим вмешательством,
- при скрининге нарушений свертываемости крови, например в случае подозрения на дефицит факторов внешнего пути свертывания,
- в качестве вспомогательного средства при диагностике нарушений свертываемости крови, например заболеваний печени или ДВС,
- для определения концентрации фибриногена (в рамках нормального диапазона) по значениям РТ на фотооптических анализаторах гемостаза.

Реагент Дейд Инновин изготавливают с использованием рекомбинантного тканевого фактора человека и синтетических фосфолипидов. Он не содержит каких-либо других факторов свертывания, например протромбина, FVII и FX. Поэтому он обладает высокой чувствительностью к дефициту факторов свертывания и образцам плазмы пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты. Чувствительность реагента Дейд Инновин очень сходна с чувствительностью первого эталонного препарата тромбопластина, получаемого из мозга человека (ВОЗ). Реагент Дейд Инновин нечувствителен к терапевтическим уровням гепарина. Высокая чувствительность реагента Дейд Инновин к факторам свертывания и его нечувствительность к терапевтическому гепарину имеет практическую значимость для мониторинга пероральной антикоагулянтной терапии с использованием антагонистов витамина К. Кроме того, его высокая чувствительность (т. е. восприимчивость реагента к умеренному истощению активности фактора) обеспечивает дифференциацию патологической плазмы даже в диапазоне незначительных отклонений^{4,5}.

Кроме того, реагент Дейд Инновин можно использовать в комбинации с дефицитной по соответствующему фактору (FII, FV, FX или FVII) плазмой для количественного определения факторов свертывания: FII, FV, FX и FVII.

Принцип метода

Для активации каскада коагуляции плазму инкубируют с оптимальным количеством тромбопластина и кальция. Затем измеряют время свертывания.

Реагенты

Примечание: Дейд Инновин можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Дейд Инновин	<p>Лиюфилизированный реагент, содержащий:</p> <ul style="list-style-type: none"> Тромбопластин: рекомбинантный тканевой фактор человека (восстановленный: от ~100–200 мкг/л^a) с синтетическими фосфолипидами Кальций Нейтрализатор гепарина Буфер Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> BSA 	<p>2–8 °C</p> <p>При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.</p> <p>Не замораживать!</p>	<p>2–8 °C: восстановленный, 10 дн.^b;</p> <p>15–25 °C: восстановленный, 5 дн.^b;</p> <p>37 °C: восстановленный, 24 ч.^b</p>

^a в зависимости от удельной активности

^b закрытый исходный флакон

Признаки истечения срока годности: Отсутствие признаков вакуума при открытии флакона; затруднения при восстановлении реагента; невоспроизводимые результаты.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу siemens-healthineers.com/sds.

Осторожно!

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагента

Растворите содержимое флакона лиофилизированного реагента Дейд Инновин, добавив дистиллированную или деионизированную воду в объеме, указанном на этикетке флакона. Для обеспечения полного растворения тщательно перемешайте содержимое флакона сразу после добавления воды. Если реагент Дейд Инновин отстаивался, до использования его необходимо снова перемешать, чтобы получить однородный раствор. Храните при температуре от 2 до 8 °C. Постоянное перемешивание не требуется.

Примечание: Не используйте дистиллированную воду с консервантами.

Забор и подготовка образца

Смешайте девять частей свежесобранной крови пациента с одной частью 0,11 или 0,13 моль/л (3,2 % или 3,8 %) раствора цитрата натрия. Можно использовать систему с вакуумной пробиркой или шприц.

Обработайте образец крови на центрифуге при 1 500 × g в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре.

Хранить в закрытой пробирке при комнатной температуре. Не хранить на льду или при температуре от 2 до 8 °C, поскольку холодная активация фактора VII может исказить результаты. Анализ плазмы должен быть проведен не позднее чем через 24 ч. после забора крови. Образцы не должны провести при температуре 37 °C более 5 мин. Если пациент получает комбинированную антикоагулянтную терапию гепарином и кумарином, результаты могут зависеть от времени хранения.

Подробнее о подготовке и хранении образцов см. в документе CLSI H21–A5⁷.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание		
B4212-40	Дейд Инновин	10 × →	4 мл
B4212-50	Дейд Инновин	10 × →	10 мл
B4212-100	Дейд Инновин	12 × →	20 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORKE41	CONTROL N, Контрольная плазма, Норма или
REF 291070	Си-Трол, контрольная плазма 1 или
REF B4244-10	Си-Трол CONTROL 1, Си-Трол, контрольная плазма 1, в качестве контроля для нормального диапазона
REF OUPZ17	CONTROL P, Контрольная плазма, Патология или
REF 291071	Си-Трол, контрольная плазма 2 или
REF B4244-20	Си-Трол CONTROL 2, Си-Трол, контрольная плазма 2, в качестве контроля для патологического/терапевтического диапазона
REF 291072	Си-Трол, контрольная плазма 3 или
REF B4244-30	Си-Трол CONTROL 3, Си-Трол, контрольная плазма 3, в качестве контроля для патологического/терапевтического диапазона

Артикул	Описание
REF OPAT03	PT-Multi CALIBRATOR (для получения подробной информации по использованию см. инструкцию по применению)
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма или свежая нормальная плазма ^б для определения среднего нормального ПВ (СНПВ) ^с
–	Для сбора крови используйте цитрат натрия 0,11 моль/л или 0,13 моль/л (3,2 % или 3,8 %)
–	Дистиллированная или деионизированная вода без консервантов
–	Пластиковые пробирки
–	Пластиковые пипетки для переноса материалов
–	Пипетки для точного отмеривания 20,0 мл, 10,0 мл, 1,0 мл, 0,50 мл 0,20 мл и 0,10 мл
Анализаторы гемостаза ^д , например:	<ul style="list-style-type: none"> • Система Atellica® COAG 360 • Система BCS® XP • BFT II Analyzer • Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 • Система SYSMEX CA-1500 • Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i • Система SYSMEX CS-2500 • Система SYSMEX CS-5100

^с Среднее нормальное ПВ (СНПВ) определяется как среднее значение в нормальном диапазоне. Его необходимо измерять специально для каждой серии тромбопластина методом, используемым для анализа образцов пациента, и там, где применимо, с помощью анализатора гемостаза, используемого для анализа. При определении СНПВ следуйте соответствующим нормативным документам лаборатории (если применимо). Рекомендуется придерживаться нормативных документов CLSI.

^д Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение анализа вручную

Предварительно нагреть Дейд Инновин при 37 °C		
Отмерьте пипеткой в коагулологическую пробирку следующие объемы.		
	Тестовый образец	Контрольная плазма
Плазма	0,1 мл	–
Контрольная плазма	–	0,1 мл
Хорошо перемешайте. Инкубировать при 37 °C в течение 1–2 мин. (макс. 5 мин.).		
Дейд Инновин (Предварительно нагретый .)	0,2 мл	0,2 мл
Одновременно с добавлением Дейд Инновин запустите секундомер. Хорошо перемешайте. После наблюдайте формирование сгустка.		

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон:	Си-Трол, контрольная плазма 1, Ci-Trol CONTROL 1 , или CONTROL N
Патологический диапазон:	Си-Трол, контрольная плазма 2, Ci-Trol CONTROL 2 , или Си-Трол, контрольная плазма 3, Ci-Trol CONTROL 3 , или CONTROL P

Два уровня материала контроля качества (нормальный и патологический диапазоны) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые 8 часов каждый день, когда выполняются тесты. Контрольный материал следует подготавливать и обрабатывать так же, как образцы.

В каждой лаборатории для контролей необходимо установить диапазон допустимых отклонений. Для каждой серии реагентов или контрольного материала диапазоны нужно устанавливать заново. Обычно этот диапазон составляет от $\pm 2,5$ стандартного отклонения (SD) от среднего значения по контрольному материалу.

Если значения по контрольному материалу выходят за установленный интервал, проверьте анализатор гемостаза, контрольные материалы и реагенты. Не создавайте отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Результаты

В настоящее время для представления результатов РТ используются различные методы. Значения МИЧ (международный индекс чувствительности) для реагента Дейд Инновин предоставляются для определенной комбинации реагента/прибора. Это позволяет выражать результаты в МНО (международное нормализованное отношение)⁶. Расчет и использование МНО описаны ниже. Согласно рекомендациям официальных руководств и публикаций при мониторинге пероральной антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К показатели РТ должны быть выражены только в виде МНО⁶. Результаты также могут содержать значение РТ пациента (в сек.) вместе со стандартным диапазоном (в сек.).

Пример. Результат пациента составляет 18 сек.; стандартный диапазон – 9,9 до 11,8 сек.

Определение МНО (международное нормализованное отношение)

Значения, получаемые с помощью реагента Дейд Инновин

Международная стандартизация ПВ (протромбинового времени) для мониторинга пероральной антикоагулянтной терапии

1. В соответствии с общими рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ)⁶ и Международного комитета по тромбозу и гемостазу результаты ПВ пациентов, получающих пероральные антикоагулянты в виде антагонистов витамина К, должны выражаться в МНО. Получаемые значения МНО не зависят от используемых реагентов и методов и специально предназначены для оценки пациентов, стабилизированных путем долгосрочной пероральной антикоагулянтной терапии.

МНО рассчитывают⁶ по следующей формуле:

$$\text{МНО} = R^{\text{МНО}}, \text{ где } R = \frac{\text{ПВ пациента}}{\text{СНПВ}}$$

МИЧ – это международный индекс чувствительности комбинации реагент/оборудование. Значения МИЧ для тромбопластиновых реагентов Siemens Healthineers определяют в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

2. Методы расчета МНО:

- а. Калькуляторы с экспоненциальными функциями.

Эти инструкции специально предназначены для калькулятора Texas Instruments TI-55 II. В других калькуляторах, например моделях Hewlett-Packard, может потребоваться другая последовательность нажатий кнопок. Обратитесь к справочному руководству по калькулятору и проверьте примеры задач по таблице пересчета, чтобы полностью овладеть процедурами пересчета.

Введите значение РТ пациента в секундах, нажмите «÷», введите СНПВ, нажмите «=». Теперь экран покажет R, отношение пациента. Затем нажмите кнопку «y^x», введите

специфическое значение МИЧ для используемой комбинации тромбопластина/прибора и нажмите «=». Отобразится результат в виде значения МНО пациента.

Нажать	Примечания
Пример. 24	ПВ пациента
÷	разделить на
11,0	СНПВ
=	отношение пациента (экран показывает 2,1818)
y ^x	кнопка экспоненциальной функции
1,1	пример значения МИЧ
=	результат: МНО (экран показывает 2,3588) Регистрируется как МНО = 2,4

b. Таблица пересчета.

Сначала вычислите отношение РТ пациента/СНПВ, R. Затем значение МНО можно найти в прилагаемой таблице пересчета МНО в месте пересечения столбца под выбранным значением МИЧ и строки, которая соответствует отношению РТ пациента (R).

c. Автоматически.

Различные коагулометры способны рассчитывать значения МНО автоматически. Подробнее см. в соответствующем руководстве по эксплуатации. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза.

Производный фибриноген

Используя реагент Дейд Инновин и подходящий метод анализа на фотометрических анализаторах гемостаза Siemens Healthineers или анализаторах гемостаза SYSMEX, концентрацию фибриногена можно получить, анализируя изменение оптического сигнала в процессе измерения протромбинового времени с помощью кривой калибровки для производного фибриногена. Эта кривая калибровки (эталонная кривая) представлена Siemens Healthineers в таблице целевых значений, привязанных к лоту.

Ограничения методики

Рекомбинантный тканевой фактор человека не содержит других факторов свертывания. Поэтому при минимальном уровне дефицитного фактора кривые анализа фактора, использующие реагент Дейд Инновин, могут обеспечивать более длительное время свертывания по сравнению с другими реагентами. При низком уровне фактора это может приводить к получению времени свертывания более 100 сек. по кривым анализа фактора. Результаты производного фибриногена в пределах стандартного диапазона можно сообщать напрямую. Результаты, выходящие за пределы стандартного диапазона, следует перемерить стандартным методом определения фибриногена, например методом определения фибриногена с помощью реагента **THROMBIN** **REAGENT** или реагента Мультифибрен Ю (Multifibren® U). Измерение производного фибриногена не подходит пациентам с дисфибриногенемией⁸ или с удлинённым РТ, например при приеме пероральных антикоагулянтов или при ПВ % ниже 25 % от нормы^{9,10}.

Антибактериальные препараты из группы липопептидов (такие как оритаваксин или телаваксин) могут оказывать мешающее влияние на анализы на ПТВ. См. инструкцию по применению соответствующих препаратов.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

Значения здоровых лиц в различных лабораториях варьируются, что зависит от используемого метода. Поэтому в каждой лаборатории должны быть приняты собственные стандартные интервалы с учетом используемой процедуры и анализаторов гемостаза.

В исследованиях на системе SYSMEX CA-7000 с участием предположительно здоровых пациентов были получены следующие стандартные интервалы.

	n	% Стандартный интервал	
		2,5 Перцентиль	97,5 Перцентиль
PT	158	9.9 сек.	11,8 сек.
Производный фибриноген	124	1.8 г/л	3,5 г/л

Терапевтические диапазоны

Терапевтические диапазоны для МНО могут варьироваться в зависимости от показаний для пероральной антикоагулянтной терапии¹⁵.

Отдельные рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Чувствительность

Чувствительность Дейд Инновин к факторам

В соответствии с руководством CLSI H47-A2 используемое сочетание реагента анализа PT и прибора должно обеспечивать получение аномально длительных результатов для плазмы с менее чем 30 % активностью для факторов свертывания FII, FV, FVII и FX. В руководстве CLSI H47-A2 рекомендуется определять уровни чувствительности путем серийного разведения нормальной плазмы до дефицитной плазмы. Уровни чувствительности, определенные этим методом, в идеале должны находиться в диапазоне между 30 и 45 %. Однако уровни чувствительности к факторам, определенные этим методом, сильно зависят от используемой дефицитной плазмы¹⁶.

Точность

Прецизионность показателей протромбинового времени обычно ограничена используемым методом. Поэтому в пределах одной серии реагент должен обеспечивать результаты, воспроизводимые в рамках контроля качества лаборатории.

Прецизионность реагента Дейд Инновин на системе SYSMEX CA-6000 оценивали с помощью материала контроля качества: всего шесть (6) отдельных циклов тестов в течение трех (3) дней исследований (два цикла тестов в день); по четыре (4) параллельных измерения на один уровень контроля и на цикл тестов. Получены следующие результаты:

Тест	Уровень контроля	n	Среднее	Внутриэкспериментальный КВ [%]	Внутрианалитический КВ [%]	Общий КВ [%]
Протромбиновое время	1	24	12,4 сек.	1,3	2,0	2,4
	2	24	33,0 сек.	0,7	3,4	3,5
Производный фибриноген	1	24	2,37 г/л	4,0	2,8	4,9
	2	24	3,37 г/л	4,1	3,0	5,1

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для Дейд Инновин на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2018/2019 гг. Общее медианное значение KV % для воспроизводимости составило

- PT % < 10 %
- PT (секунды) < 5 %
- PT INR < 5 %
- Производный фибриноген < 10 %

в том числе для факторов изменчивости, связанной с партией, прибором, лабораторией и оператором.

Интерференция

Многие часто назначаемые лекарственные средства могут влиять на результаты измерения протромбинового времени⁶. Это следует учитывать, особенно при получении необычных или неожиданных аномальных результатов. Если получены неожиданно аномальные результаты, следует всегда проводить дополнительные исследования свертываемости для определения причины таких отклонений.

Мутность липемических образцов, например при парентеральном питании, может помешать правильному определению производного фибриногена.

Реагент Dade® Innovin® нечувствителен к концентрациям нефракционированного гепарина до ок. 2,0 Е/мл. Проведено исследование чувствительности к гепарину с использованием объединенной нормальной плазмы с добавками. Чувствительность к гепарину определялась концентрацией гепарина в образце, который удлинял ПВ с превышением верхнего предела стандартного диапазона.

Такие ингибиторы, как волчаночный антикоагулянт, могут исказить протромбиновое время, приводя к получению значений МНО, которые не отражают точный уровень антикоагуляции¹¹.

Гирудин или иные прямые ингибиторы тромбина в терапевтических дозах могут повышать протромбиновое время^{12,13}.

Некоторые пробирки для сбора крови содержат ионы Mg^{2+} , которые взаимодействуют с рекомбинантными тромбопластинами¹⁴.

Заменители плазмы крови, содержащие гидроксиэтилкрахмал (ГЭК), могут противодействовать анализу. Поэтому для анализа образцов плазмы, содержащих такие заменители, не рекомендуется применять метод ПВ на основе производных фибриногена.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

Дейд Инновин может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 3 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

Библиография

1. Favaloro EJ. Optimizing the Verification of Mean Normal Prothrombin Time (MNPT) and International Sensitivity Index (ISI) for Accurate Conversion of Prothrombin Time (PT) to International Normalized Ratio (INR). *Methods Mol Biol.* 2017;1646:59-74.
2. Witt DM, Nieuwlaar R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 2018;2:3257-91.
3. Shikdar S, Bhattacharya PT. International Normalized Ratio (INR) [Updated 2018 Oct 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507707/>.
4. Biedermann JS, van den Besselaar AM, de Maat MP, et al. Monitoring of treatment with vitamin K antagonists: recombinant thromboplastins are more sensitive to factor VII than tissue-extract thromboplastins. *J Thromb Haemost.* 2017;15:500-506.
5. Bader R, Mannucci PM, Tripodi A, et al. Multicentric evaluation of a new PT reagent based on recombinant human tissue factor and synthetic phospholipids. *Thromb Haemost* 1994;71:292-9.
6. Poller L. The Prothrombin Time. Prepared on behalf of the World Health Organization. WHO/LAB/98.3. 1998.
7. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
8. Llamas P, Santos AB, Outeiriño J, et al. Diagnostic utility of comparing fibrinogen Clauss and prothrombin time derived method. *Thromb Res.* 2004;114:73-4.
9. De Cristofaro R, Landolfi R. Measurement of plasma fibrinogen concentration by the prothrombin time-derived method: applicability and limitations. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998;9:251-9.
10. Wagner C, Dati F. Fibrinogen. In: Thomas L, editor. *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998: 609-12.
11. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, et al. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol.* 2001;115:672-8.
12. Tobu M, Iqbal O, Messmore HL, et al. Influence of different anticoagulant agents on fibrinopeptide A generation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003;9:273-92.
13. Fenyvesi T, Joerg I, Harenberg J. Influence of Lepirudin, Argatroban, and Melagatran on prothrombin time and additional effect of oral anticoagulation. *Clin Chem.* 2002;48:1791-4.
14. Van den Besselaar AM, Hoekstra MM, Witteveen E, et al. Influence of Blood Collection Systems on the Prothrombin Time and International Sensitivity Index Determined With Human and Rabbit Thromboplastin Reagents. *Am J Clin Pathol.* 2007;127: 724-9.
15. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest.* 2008;133:160S-198S.
16. CLSI. One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test. Approved Guideline – Second Edition. CLSI document **H47-A2** [1-56238-672-7]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Ci-Trol, Dade, Innovin и Multifibren являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

Права покупателя реагента Dade® Innovin® на использование этого реагента ограничены. Для осуществления определенного ряда действий, в частности изготовления, применения, предложения для продажи или собственно продажи изделий, содержащих реагент Dade® Innovin® или какую-либо его часть, на территории США и Канады необходимо приобрести отдельную лицензию на использование патента США № 7,084,251 и патента Канады № 1,341,589. Для получения информации об условиях этой лицензии обратитесь в Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY 10591, США.

© Siemens Healthineers, 2010–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Dade® Actin® FS Activated PTT Reagent

реагент Dade Actin FS Activated PTT Reagent

ACTIN FS

C€0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

ACTIN FS — это реагент для диагностики in vitro для количественного определения активированного частичного тромбопластинового времени (АПТВ) в плазме крови человека с цитратом натрия, выступающий в качестве вспомогательного средства при диагностике, скрининге для оценки нарушений свертываемости крови и мониторинга нефракционированного гепарина с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования.

Для тестирования на АРТТ международный референтный препарат или метод недоступен.

Резюме и разъяснение

ACTIN FS представляет собой жидкий реагент на основе очищенных соевых фосфатидов с эллаговой кислотой для плазменной активации.

АРТТ — комплексный анализ^{1,2}, используемый в основном для выявления аномалий свертывания во внутреннем пути активации. Он также позволяет установить наличие серьезного функционального дефицита факторов FII, FV, FX или фибриногена. АРТТ также широко предлагается³⁻⁶ к использованию при контроле эффективности терапии нефракционированным гепарином, когда время свертывания увеличивается пропорционально уровню гепарина. У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, циркулирующие уровни факторов FII, FVII, FIX и FX снижаются, поэтому АРТТ может быть больше. В присутствии неспецифических ингибиторов, например волчаночного антикоагулянта^{1,7}, АРТТ может увеличиться, но этот эффект непостоянен и в целом рассматривается как скорее связанный с природой используемого реагента АРТТ.

В целом АРТТ является клинически значимым тестом, который широко применяется для диагностики нарушений свертываемости и терапевтического мониторинга как геморрагических, так и тромботических⁸⁻¹¹ заболеваний. Он, в частности, используется

- при оценке риска кровотечения перед хирургическим вмешательством,
- при скрининге нарушений свертываемости крови, например в случае подозрения на дефицит внутренних факторов или ингибиторов внутренних факторов свертывания,
- в качестве вспомогательного средства для подтверждения волчаночных антикоагулянтов (ингибиторов) у пациентов с тромбофилией,
- для мониторинга лечения пациентов, получающих нефракционированный гепарин.

Кроме того, **ACTIN FS** можно использовать в комбинации с дефицитной по соответствующему фактору (FVIII, FIX, FXI или FXII) плазмой для количественного определения факторов свертывания: FVIII, FIX, FXI и FXII.

Принцип метода

Факторы внутренней системы коагуляции активируются путем инкубации плазмы с оптимальным количеством фосфолипидов и поверхностным активатором. Добавление ионов кальция запускает процесс коагуляции, после чего измеряется время свертывания.

Реагенты

Примечание: **АКТИН FS** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Актин FS АКТИН FS	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> очищенные соевые фосфатиды^a в $1,0 \times 10^{-4}$ М эллаговой кислоте Буфер Стабилизатор Консервант 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке. Не замораживать!	2–15 °C: сразу после вскрытия, 7 дн. ^b

^a Для очищенных соевых фосфатидов не было установлено и утверждено общепринятой стандартной активности.

^b закрытый исходный флакон

При отстаивании может образовываться зеленый осадок из эллаговой кислоты и липидов. Перед использованием перемешать, перевернув флакон. Избегать загрязнения плазмой.

Признаки истечения срока годности: отклонения от нормальных значений, принятых в лаборатории, при тестировании нормальной плазмы или контрольных материалов.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу siemens-healthineers.com/sds.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагента

Перед использованием **АКТИН FS** нужно перемешать, осторожно переворачивая флакон (от 5 до 8 раз).

Забор и подготовка образца

Забор образца

Смешайте девять частей свежесобранной крови пациента с одной частью 0,11 моль/л или 0,13 моль/л (3,2 % или 3,8 %) раствора цитрата натрия^{25,26}. Рекомендуется собирать образцы крови для коагуляционного анализа на основе плазмы крови путем венопункции с использованием системы забора крови, которая отбирает образцы непосредственно в стеклянную или пластиковую вакуумную пробирку, содержащую соответствующую добавку.

На рынке имеются вакуумные пробирки, содержащие необходимый антикоагулянт; их можно с осторожностью использовать при анализе свертываемости крови.

Для особых исследований предпочтительнее использовать шприц.

Как можно скорее после забора обработайте образец крови на центрифуге при $1\,500 \times g$ в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре. Хранить в закрытой пробирке при комнатной температуре.

Хранение образца

Хранить в закрытой пробирке при комнатной температуре.

Если анализ должен проводиться немедленно, плазму можно оставить на осажденных эритроцитах. В противном случае ее необходимо отделить. Чтобы отделить плазму, при помощи пластиковой пипетки для переноса материалов переместите ее в пластиковую пробирку. Не хранить на льду. Анализ негепаринизированной плазмы должен быть проведен не позднее чем через (4) часа после забора крови.

Не хранить на льду.

Анализ негепаринизированной плазмы должен быть проведен не позднее чем через 4 ч. после забора крови.

Плазму, содержащую нефракционированный гепарин, следует обработать на центрифуге не позднее чем через один час после забора крови, хранить при комнатной температуре и проанализировать не позднее чем через 4 ч²⁷.

Обедненную тромбоцитами плазму можно заморозить при температуре $\leq -20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и хранить до 2 нед. в морозильнике, не имеющем функции «без инея». Размораживать замороженную плазму нужно быстро при температуре $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем аккуратно перемешать и немедленно провести анализ. Образцы не должны оставаться при температуре $37\text{ }^{\circ}\text{C} > 5\text{ мин}$ ²⁸.

Подробнее о подготовке и хранении образцов см. в документе CLSI H21-A5¹².

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание		
B4218-20	Актин FS АКТИН FS	10 ×	2 мл
B4218-100	Актин FS АКТИН FS	10 ×	10 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORHO37	CaCl ₂ SOLUTION , Хлорид Кальция (0,025 моль/л)
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма или
REF 291070	Си-Трол, контрольная плазма 1 (Dade® Ci-Trol® 1) или
REF B4244-10	Си-Трол CONTROL 1 , Си-Трол, контрольная плазма 1 (Dade® Ci-Trol® Level 1), в качестве контроля для нормального диапазона
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология или
REF 291071	Си-Трол, контрольная плазма 2 (Dade® Ci-Trol® 2) или
REF B4244-20	Си-Трол CONTROL 2 , Си-Трол, контрольная плазма 2 (Dade® Ci-Trol® Level 2), в качестве контроля для патологического/терапевтического диапазона
REF 291072	Си-Трол, контрольная плазма 3 (Dade® Ci-Trol® 3) или
REF B4244-30	Си-Трол CONTROL 3 , Си-Трол, контрольная плазма 3 (Dade® Ci-Trol® Level 3), в качестве контроля для патологического/терапевтического диапазона
REF B4224-50	Си-Трол HEPARIN CONTROL 1 , Dade® Ci-Trol® Heparin Control, Low
REF B4224-60	Си-Трол HEPARIN CONTROL 2 , Dade® Ci-Trol® Heparin Control, High
–	Для сбора крови используйте цитрат натрия (0,11 моль/л, или 0,13 моль/л/3,2 %, или 3,8 %), или Системы забора крови
–	Дистиллированная или деионизированная вода без консервантов
–	Пластиковые пробирки
–	Пипетки для точного отмеривания 0,1 мл
Анализаторы гемостаза ^c , например:	<ul style="list-style-type: none"> • Система Atellica® COAG 360 • Система BCS® XP • BFT II Analyzer • Система SYSMEX CA-500/CA-600 • Система SYSMEX CA-1500 • Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i • Система SYSMEX CS-2500 • Система SYSMEX CS-5100

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение анализа вручную

Предварительно нагреть CaCl ₂ SOLUTION при 37 °C		
Предварительно нагреть 0,1 мл АКТИН FS для 1 мин. в 37 °C. (Перемешайте перед использованием.)		
Отмерьте пипеткой в коагулологическую пробирку следующие объемы.		
	Тестовый образец	Контрольная плазма
АКТИН FS (Предварительно нагретый .)	0,1 мл	0,1 мл
Плазма	0,1 мл	–
Контрольная плазма	–	0,1 мл
Хорошо перемешайте. Инкубировать при 37 °C в течение 3 мин.		

CaCl ₂ SOLUTION (Предварительно нагретый .)	0,1 мл	0,1 мл
Одновременно с добавлением CaCl ₂ SOLUTION запустите секундомер. Хорошо перемешайте. После 20 сек. наблюдайте формирование сгустка.		

Примечание: Время инкубации, превышающее 5 мин., может привести к потере FV и FVIII, и потому не рекомендуется.

В каждой лаборатории должно быть определено оптимальное время нагрева и активации для конкретной аналитической системы.

Использование АРТТ для мониторинга терапии нефракционированным гепарином

При использовании АРТТ для этой цели нужно помнить о факторах, которые могут повлиять на результат. Ниже приведены общие соображения.

- Время забора имеет значение, поскольку период полураспада *in-vivo* нефракционированного гепарина составляет примерно 1,5 ч⁵. При введении он дает немедленный антикоагуляционный эффект, но величина этого эффекта быстро убывает со временем. Эффект особенно заметен при нерегулярных однократных внутривенных инъекциях.
- На результат теста может оказать влияние антикоагулянт, используемый для сбора образцов.
- Тромбоцитарный фактор 4, гепарин-нейтрализующий фактор в альфа-гранулах тромбоцитов, может быть высвобожден при агрегации или повреждении тромбоцитов. Чтобы предотвратить это явление *in vitro*, образец нужно забирать с минимальными повреждениями. Известно, что низкие температуры индуцируют агрегацию тромбоцитов и высвобождение тромбоцитарного фактора 4, поэтому для исследований с использованием гепарина рекомендуется обработка на центрифуге при комнатной температуре.
- Применимость АРТТ для мониторинга терапии нефракционированным гепарином сильно зависит от времени. Задержка в тестировании образцов приведет к увеличению показаний АРТТ. Поэтому анализ всех образцов строго обязательно проводить как можно скорее.
- Повышенное время контактной активации может привести к увеличению показаний АРТТ в плазме, содержащей гепарин. Обязательно должен быть установлен строгий стандарт оптимального времени активации нагревом для смеси из реагента **ACTIN FS** и плазмы¹³.
- Различные аналитические системы (ручные, фотооптические и т.д.) имеют разную чувствительность к гепарину. Не следует постоянно использовать разные системы для анализа.
- Где возможно, следует до начала терапии установить базовые показатели АРТТ по каждому пациенту, чтобы можно было видеть, как АРТТ отдельного пациента соотносится с нормальным диапазоном, принятым для этого теста в лаборатории.
- Установлено, что имеются отличия в оценке качества нефракционированного гепарина, полученного из разных источников и от разных производителей. *In-vivo* реактивность меняется в зависимости от типа введенного гепарина, особенностей метаболизма пациента и одновременно назначенных препаратов^{5,6}.
- Поскольку показания АРТТ могут меняться в зависимости от используемых методик, способов, оборудования, партий реагентов и гепарина, каждой лаборатории следует принять собственные терапевтические диапазоны или верифицировать их в случае изменения одной или более из перечисленных переменных. Этого можно достичь, одновременно определяя АРТТ и концентрацию гепарина в образцах пациента, получающего гепариновую терапию. На основе данных регрессионного анализа можно построить кривую «доза — эффект» и вывести диапазон АРТТ, соответствующий концентрации гепарина от 0,3 до 0,7 Е/мл (по анализу ингибирования фактора Ха)^{4,5,6}.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон:	Си-Трол, контрольная плазма 1 (Dade® Ci-Trol® 1), Ci-Trol CONTROL 1 , или CONTROL N
Патологический диапазон:	Си-Трол, контрольная плазма 2 (Dade® Ci-Trol® 2), Ci-Trol CONTROL 2 , или Си-Трол, контрольная плазма 3 (Dade® Ci-Trol® 3), Ci-Trol CONTROL 3 , или CONTROL P
Мониторинг гепарина:	Ci-Trol HEPARIN CONTROL 1 Ci-Trol HEPARIN CONTROL 2

Два контроля (один для нормального и один для патологического/терапевтического диапазона) необходимо анализировать в начале серии тестов, при смене флаконов с реагентами и как минимум один раз за 8-часовую смену. Материал контроля качества следует подготавливать и обрабатывать так же, как образцы пациентов. В каждой лаборатории должны быть приняты собственные доверительные интервалы для контролей. Обычно это от ± 2 до $\pm 2,5$ стандартных отклонения (SD) от среднего значения контролей. Если значения контролей выходят за доверительный интервал, нужно проверить эти материалы, реагенты и оборудование. Перед включением в отчет показаний по пациентам рекомендуется документировать все шаги, которые были предприняты для обнаружения и устранения проблемы. Для каждой новой партии реагентов или контролей диапазоны нужно устанавливать заново.

Результаты

Результаты измерения активированного частичного тромбопластинового времени включаются в отчет как «APTT в секундах». Эти результаты должны соотноситься с нормальным диапазоном для анализа APTT, принятым в лаборатории. Рекомендуется включать в отчет как результат, полученный по пациенту, так и нормальный диапазон. Контрольные значения системы проверки реагентов никогда не должны использоваться в качестве нормального диапазона. Более того, включение в отчет результатов APTT в связке только с верхней границей нормального диапазона может привести к неверной интерпретации. Низкое значение APTT также может свидетельствовать о патологическом состоянии системы свертывания крови пациента.

Ограничения методики

Анализ APTT охватывает весь процесс свертывания, от контактной активации до формирования фибрина. Поэтому его результаты больше подвержены колебаниям, чем результаты более узких анализов. Контроль и использование APTT по этой причине имеют естественные ограничения. Совершенно необходим строгий контроль состояния образцов плазмы. Согласно исследованиям, распад образца может произойти быстрее, если образец хранится не в холодильнике. Следует избегать образцов плазмы исключительно малого объема (по состоянию до тестирования), поскольку может произойти изменение pH плазмы по сравнению с естественным. Такие изменения могут привести к распаду компонентов плазмы системы свертывания крови.

Необходимо помнить, что результат APTT может меняться под действием часто назначаемых препаратов. Было обнаружено снижение показателя APTT у мужчин, принимающих конъюгированный эстроген, и женщин, принимающих оральные контрацептивы^{14,15}. Было отмечено повышение показателя APTT при назначении дифенина, гепарина, варфарина, налоксона и введении рентгеноконтрастных препаратов^{16,17}. Терапевтические дозы гирудина или иного прямого ингибитора тромбина могут повышать время свертывания¹⁸.

Антибактериальные препараты из группы липогликопептидов (такие как оритаваксин или телаванцин) могут оказывать мешающее влияние на анализы на АЧТВ. См. инструкцию по применению соответствующих препаратов.

Наконец, на результат может повлиять выбор антикоагулянта (например, цитрат или оксалат) и состояние образца (гемолизированный, липемический, парентеральное питание и т. п.)^{6,19,20}.

Последнее особенно важно при оптическом измерении APTT. Дефицит фактора свертывания крови, который должен был проявиться в увеличенном времени свертывания, может быть

скомпенсирован повышенным уровнем одного или нескольких иных факторов свертывания и выглядеть в результатах нормальным. Аналогичным образом присутствие активных интермедиатов, которые способны сократить время свертывания, может скрыть состояние, в котором АРТТ должно было увеличиться. Умеренный или незначительный дефицит каждого из нескольких факторов может оказать кумулятивный эффект на повышение АРТТ. В образцах, содержащих волчаночноподобный антикоагулянт, реагент **АКТИН FS** может приводить к получению непостоянных результатов АРТТ.

Анализ АРТТ представляет собой функциональный анализ для выявления общих нарушений гемостаза эндогенной системы свертывания крови. Известно, что низкая концентрация факторов свертывания FXII, FV, FX и высокая концентрация продуктов распада фибрина (фибриногена) также влияют на анализ²⁰.

Если неожиданно получены результаты АРТТ, выходящие за пределы нормальных значений, следует всегда проводить дополнительные исследования свертываемости для определения причины таких результатов.

Антикоагулянтное действие гепарина обуславливается его способностью в сочетании с кофактором плазмы оказывать влияние на несколько аспектов механизма свертывания, тем самым снижая скорость формирования фибрина (см. раздел «Использование АРТТ для мониторинга терапии нефракционированным гепарином», стр. 5). Гепариназа (Heparzyme) может использоваться в качестве нейтрализатора гепарина в плазме, чтобы исключить загрязнение гепарином при коагуляционном анализе²².

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

В одном из исследований у практически здоровых пациентов с использованием одной из партий **АКТИН FS** были получены следующие результаты:

		90 % Стандартный интервал		
	n	Медиана [с]	5 процентиль [с]	95 процентиль [с]
Система SYSMEX CA-1500	111	25,1	22,1	28,1
Система BCS®	111	26,8	23,0	31,9

Нормированные диапазоны для других категорий, например педиатрических групп, следует устанавливать по мере надобности.

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Примечание: В документе CLSI C28-A2 (процитирован в H47-A)^{23,24} указывается, что допустимо применять параметрический подход (среднее ± 2 SD). Однако сначала нужно убедиться в выполнении критерия, обязательного для этого подхода (нормальное распределение по Гауссу).

Отдельные рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Чувствительность

Чувствительность **АКТИН FS** к факторам

В соответствии с руководством CLSI H47-A2 используемое сочетание реагента АРТТ и прибора должно давать аномально длительные результаты для плазмы, которая имеет активность фактора менее 30 % для факторов свертывания FVIII, FIX и FXI. В руководстве CLSI H47-A2 рекомендуется определять уровни чувствительности путем серийного разведения нормальной плазмы до дефицитной плазмы. Уровни чувствительности, определенные этим методом, в идеале должны находиться в диапазоне между 30 до 45 %.

Однако уровни чувствительности к факторам, определенные этим методом, сильно зависят от используемой дефицитной плазмы²⁹.

Чувствительность к гепарину

Для определения чувствительности к гепарину было проанализировано 83 образца от 18 пациентов, получавших нефракционированный гепарин. Терапевтический диапазон АРТТ для терапии нефракционированным гепарином в соответствии с терапевтическим диапазоном антифактора Ха от 0,3 до 0,7 МЕ/мл находился в пределах 60 до 100 с при использовании **АКТИН FS** в системе SYSMEX CS-5100. Каждая отдельная лабораторная клиника должна определить собственный терапевтический диапазон гепарина, используя метод ex vivo в соответствии с руководством CLSI (H57-A2)³⁰.

Чувствительность к волчанке

Проанализировав 97 образцов с подтвержденным волчаночным антикоагулянтом с помощью **АКТИН FS**, определили медианное значение АРТТ, составившее 31,1 с; для 58 из 97 образцов значение АРТТ не превышало 97,5-го перцентиля нормальной контрольной группы этого исследования, демонстрируя низкую чувствительность **АКТИН FS** к наличию волчаночных антикоагулянтов³¹.

Точность

Исследования точности, проведенные с использованием методик, описанных в настоящей инструкции, показывают, что надлежащим образом выполненный анализ АРТТ дает стандартное отклонение (SD), соответствующее коэффициенту вариации (CV) менее 4 % в нормальном диапазоне. В дополнительных клинических исследованиях проводили двойные определения отклонений значений контрольной плазмы (время свертывания примерно 50 с) в течение 22 дн. Согласно результатам значение АРТТ должно совпадать в пределах 4 %, если анализ выполнен правильно.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для АРТТ с Актин FS на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2018/2019 гг. Общее медианное значение CV % для воспроизводимости составило < 5 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с партией, прибором, лабораторией и оператором.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

АКТИН FS может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 4 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

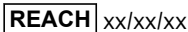
Библиография

1. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:864-73.
2. Leung LLK. Perioperative evaluation of bleeding diathesis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;457-61.
3. Eikelboom JW, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: Time for a fresh look. *Thromb Haemost.* 2006;96:547-52.
4. Bates SM, Johnston M, Hirsh J, et al. Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin. *Arch Intern Med.* 2001;161:385-91.
5. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:188S-203S.
6. Marlar RA, Clement B, Gausman J. Activated partial thromboplastin time monitoring of unfractionated heparin therapy: Issues and recommendations. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43:253-60.
7. Teruya J, West AG, Suell MN. Lupus Anticoagulant Assays. Questions answered and to be answered. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:885-9.
8. Fritsma GA, Dembitzer FR, Randhawa A, et al. Recommendations for appropriate activated partial thromboplastin time reagent selection and utilization. *Am J Clin Pathol.* 2012;137:904-8.
9. Kershaw G. Performance of Activated Partial Thromboplastin Time (APTT): Determining Reagent Sensitivity to Factor Deficiencies, Heparin, and Lupus Anticoagulants. *Methods Mol Biol.* 2017;1646:75-83.
10. Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, et al. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing. *Clin Lab Med.* 2014;34:453-77.
11. Kumano O, Ieko M, Naito S, et al. APTT reagent with ellagic acid as activator shows adequate lupus anticoagulant sensitivity in comparison to silica-based reagent. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2338-43.
12. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
13. Hattersley PG, Hayse D. The effect of increased contact activation time on the activated partial thromboplastin time. *Am J Clin Pathol.* 1976;66:479-82.
14. Ambrus JL, Schimert G, Lajos TZ, et al. Effect of antifibrinolytic agents and estrogens on blood loss and blood coagulation factors during open heart surgery. *J Med.* 1971;2:65-81.
15. Prasad RN, Koh SC, Viegas OA, et al. Effects on hemostasis after two-year use of low dose combined oral contraceptives with gestodene or levonorgestrel. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1999;5:60-70.
16. Solomon GE, Hilgartner MW, Kutt H. Coagulation defects caused by diphenylhydantoin. *Neurology.* 1972;22:1165-71.
17. Young DS, editor. *Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests*, 5th ed. Washington: AACC Press; 2000.
18. Greinacher A, Warkentin TE. The direct thrombin inhibitor hirudin. *Thromb Haemost.* 2008;99:819-29.

19. Soloway HB, Cox SP, Donahoo JV. Sensitivity of the activated partial thromboplastin time to heparin: effect of anticoagulant used for sample collection. *Am J Clin Pathol.* 1973;59:760-2.
20. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, et al. Quality and reliability of routine coagulation testing: can we trust that sample? *Blood Coag Fibrinolysis.* 2006;17:513-9.
21. Thomas L, Chapter 16 in: *Clinical Laboratory Diagnostics (Labor und Diagnose).* 8th ed. TH Books; 2016.
22. Harenberg J, Reichel T, Malsch R, et al. Multicentric evaluation of heparinase on aPTT, thrombin clotting time and a new PT reagent based on recombinant human tissue factor. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996;7:453-458.
23. NCCLS. One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline. NCCLS document **H47-A** [ISBN 1-56238-301-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Wayne, PA 19087, 1996
24. NCCLS. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Second Edition. NCCLS document **C28-A2** [ISBN 1-56238-406-6]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2000
25. Adcock DM, Kressin DC, Marlar RA. Effect of 3.2 % vs 3.8 % sodium citrate concentration on routine coagulation testing. *Am J Clin Pathol.* 1997;107:105–110 doi: 10.1093/ajcp/ 107.1.105.
26. Marlar RA, Potts RM, Marlar AA. Effect on routine and special coagulation testing values of citrate anticoagulant adjustment in patients with high hematocrit values. *Am J Clin Pathol.* 2006;126:400-5. doi: 10.1309/RRQKT2JEYV33D19D.
27. Adcock DM, Kressin DC, Marlar RA. The effect of time and temperature on routine coagulation tests. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998;9:463-70.
28. Woodhams B, Giradot O, Blanco M, et al. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001;12(4):229-36.
29. Lawrie AS, Kitchen S, Efthymiou M, et al. Determination of APTT factor sensitivity- the misleading guideline. *Int J Lab Hematol.* 2013;35:652-657.
30. Geens T, Vertessen F, Malfait R, et al. Validation of the Sysmex CS5100 coagulation analyzer and comparison to the Stago STA-R analyzer for routine coagulation parameters. *Int J Lab Hematol.* 2015;37:372-81.
31. Wissel T, Wagner C. Lupus anticoagulants sensitivity of Siemens APTT reagents. *J Thromb Haemost.* 2013;Suppl.2:1167.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Actin, Atellica, BCS, Ci-Trol и Dade являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYMEX является товарным знаком компании SYMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2010–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Dade® Actin® FSL Activated PTT Reagent

реагент Dade Actin FSL Activated PTT Reagent

ACTIN FSL

C€0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

ACTIN FSL — это реагент для диагностики in vitro для количественного определения активированного частичного тромбопластинового времени (АРТТ) в плазме крови человека с цитратом натрия, выступающий в качестве вспомогательного средства при диагностике, скрининге для оценки нарушений свертываемости крови и мониторинга нефракционированного гепарина с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования.

Для тестирования на АРТТ международный референтный препарат или метод недоступен.

Резюме и разъяснение

ACTIN FSL представляет собой жидкий реагент на основе очищенных соевых фосфатидов и фосфатидов головного мозга кролика с эллаговой кислотой для плазменной активации.

АРТТ — комплексный анализ^{1,2}, используемый в основном для выявления аномалий свертывания во внутреннем пути активации. Он также позволяет установить наличие серьезного функционального дефицита факторов FII, FV, FX или фибриногена. АРТТ также широко предлагается³⁻⁶ к использованию при контроле эффективности терапии нефракционированным гепарином, когда время свертывания увеличивается пропорционально уровню гепарина. У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, циркулирующие уровни факторов FII, FVII, FIX и FX снижаются, поэтому АРТТ может быть больше. В присутствии неспецифических ингибиторов, например волчаночного антикоагулянта^{1,7}, АРТТ может увеличиться, но этот эффект непостоянен и в целом рассматривается как скорее связанный с природой используемого реагента АРТТ.

В целом АРТТ является клинически значимым тестом, который широко применяется для диагностики нарушений свертываемости и терапевтического мониторинга как геморрагических, так и тромботических⁸⁻¹¹ заболеваний. Он, в частности, используется

- при оценке риска кровотечения перед хирургическим вмешательством,
- при скрининге нарушений свертываемости крови, например в случае подозрения на дефицит внутренних факторов или ингибиторов внутренних факторов свертывания,
- в качестве вспомогательного средства при диагностике волчаночных антикоагулянтов (ингибиторов) у пациентов с тромбофилией,
- для мониторинга лечения пациентов, получающих нефракционированный гепарин.

Кроме того, **ACTIN FSL** можно использовать в комбинации с дефицитной по соответствующему фактору (FVIII, FIX, FXI или FXII) плазмой для количественного определения факторов свертывания: FVIII, FIX, FXI и FXII.

Принцип метода

Факторы внутренней системы коагуляции активируются путем инкубации плазмы с оптимальным количеством фосфолипидов и поверхностным активатором. Добавление ионов кальция запускает процесс коагуляции, после чего измеряется время свертывания.

Реагенты

Примечание: **АКТИН FSL** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Актин FSL АКТИН FSL	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> смесь очищенных соевых фосфатидов^a и цефалина кролика в $1,0 \times 10^{-4}$ М эллаговой кислоты Консервант Стабилизатор Буфер 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке. Не замораживать!	2–15 °C: сразу после вскрытия, 7 дн. ^b

^a Для очищенных соевых фосфатидов не было установлено и утверждено общепринятой стандартной активности.

^b закрытый исходный флакон

При отстаивании может образовываться зеленый осадок из эллаговой кислоты и липидов. Перед использованием перемешать, перевернув флакон. Избегать загрязнения плазмой. После использования храните закрытый контейнер при температуре 2 до 8 °C.

Признаки истечения срока годности:

- отклонения от нормальных значений, принятых в лаборатории, при тестировании нормальной плазмы или контрольных материалов;

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).

Осторожно!

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагента

Перед использованием **АКТИН FSL** нужно перемешать, осторожно переворачивая флакон (от 5 до 8 раз).

Забор и подготовка образца

Забор образца

Смешайте девять частей свежесобранной крови пациента с одной частью 0,11 моль/л или 0,13 моль/л (3,2 % или 3,8 %) раствора цитрата натрия. Рекомендуется собирать образцы крови для коагуляционного анализа на основе плазмы крови путем венепункции с использованием системы забора крови, которая отбирает образцы непосредственно в стеклянную или пластиковую вакуумную пробирку, содержащую соответствующую добавку.

На рынке имеются вакуумные пробирки, содержащие необходимый антикоагулянт; их можно с осторожностью использовать при анализе свертываемости крови. Для особых исследований предпочтительнее использовать шприц.

Как можно скорее после забора обработайте образец крови на центрифуге при $1\,500 \times g$ в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре. Хранить в закрытой пробирке при комнатной температуре.

Хранение образца

Хранить в закрытой пробирке при комнатной температуре.

Если анализ должен проводиться немедленно, плазму можно оставить на осажженных эритроцитах. В противном случае ее необходимо отделить. Чтобы отделить плазму, при помощи пластиковой пипетки для переноса материалов переместите ее в пластиковую пробирку. Не хранить на льду. Анализ негепаринизированной плазмы должен быть проведен не позднее чем через (4) часа после забора крови.

Плазму, содержащую нефракционированный гепарин, следует обработать на центрифуге не позднее чем через 1 ч. после забора крови, хранить при комнатной температуре и проанализировать не позднее чем через 4 ч.

Обедненную тромбоцитами плазму можно заморозить при температуре $\leq -20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и хранить до ≤ 2 нед. в морозильнике, не имеющем функции «без инея». Размораживать замороженную плазму нужно быстро при температуре $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем аккуратно перемешать и немедленно провести анализ. Образцы не должны оставаться при температуре $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ более пяти минут.

Подробнее о подготовке и хранении образцов см. в документе CLSI H21-A5¹³.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание		
B4219-1	Актин FSL АКТИН FSL	10 ×	2 мл
B4219-2	Актин FSL АКТИН FSL	10 ×	10 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORHO37	CaCl ₂ SOLUTION , Хлорид Кальция (0,025 моль/л)
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма, или
REF 291070	Си-Трол, контрольная плазма 1 (Dade® Ci-Trol® 1), или
REF B4244-10	Си-Трол CONTROL 1 , Си-Трол, контрольная плазма 1 (Dade® Ci-Trol® Level 1), в качестве контроля для нормального диапазона
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология, или
REF 291071	Си-Трол, контрольная плазма 2 (Dade® Ci-Trol® 2), или
REF B4244-20	Си-Трол CONTROL 2 , Си-Трол, контрольная плазма 2 (Dade® Ci-Trol® Level 2), в качестве контроля для патологического/терапевтического диапазона
REF 291072	Си-Трол, контрольная плазма 3 (Dade® Ci-Trol® 3), или
REF B4244-30	Си-Трол CONTROL 3 , Си-Трол, контрольная плазма 3 (Dade® Ci-Trol® Level 3), в качестве контроля для патологического/терапевтического диапазона
REF B4224-50	Си-Трол HEPARIN CONTROL 1 , Dade® Ci-Trol® Heparin Control, Low
REF B4224-60	Си-Трол HEPARIN CONTROL 2 , Dade® Ci-Trol® Heparin Control, High
–	Для сбора крови используйте цитрат натрия (0,11 моль/л, или 0,13 моль/л/3,2 %, или 3,8 %), или Системы забора крови
–	Дистиллированная или деионизированная вода без консервантов
–	Пластиковые пробирки
–	Пипетки для точного отмеривания 0,1 мл
Анализаторы гемостаза ^c , например:	<ul style="list-style-type: none"> • Система Atellica® COAG 360 • Система BCS® XP • BFT II Analyzer • Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 • Система SYSMEX CA-1500 • Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i • Система SYSMEX CS-2500 • Система SYSMEX CS-5100

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение анализа вручную

Предварительно нагреть CaCl ₂ SOLUTION при 37 °C		
Предварительно нагреть 0,1 мл ACTIN FSL для 1 мин. в 37 °C. (Перемешайте перед использованием.)		
Отмерьте пипеткой в коагулологическую пробирку следующие объемы.		
	Тестовый образец	Контрольная плазма
ACTIN FSL (Предварительно нагретый .)	0,1 мл	0,1 мл
Плазма	0,1 мл	–
Контрольная плазма	–	0,1 мл
Хорошо перемешайте. Инкубировать при 37 °C в течение 3 мин.		

CaCl ₂ SOLUTION (Предварительно нагретый .)	0,1 мл	0,1 мл
Одновременно с добавлением CaCl ₂ SOLUTION запустите секундомер. Хорошо перемешайте. После 20 сек. наблюдайте формирование сгустка.		

Примечание: Время инкубации, превышающее 5 мин., может привести к потере FV и FVIII, и потому не рекомендуется.

В каждой лаборатории должно быть определено оптимальное время нагрева и активации для конкретной аналитической системы.

Использование АЧТВ для мониторинга терапии нефракционированным гепарином

При использовании АЧТВ для этой цели нужно помнить о факторах, которые могут повлиять на результат. Ниже приведены общие соображения.

- A. Время забора имеет значение, поскольку период полураспада *in-vivo* нефракционированного гепарина составляет примерно 1,5 ч⁵. При введении он дает немедленный антикоагуляционный эффект, но величина этого эффекта быстро убывает со временем. Эффект особенно заметен при нерегулярных однократных внутривенных инъекциях.
- B. На результат теста может оказать влияние антикоагулянт, используемый для сбора образцов.
- C. Тромбоцитарный фактор 4, гепарин-нейтрализующий фактор в альфа-гранулах тромбоцитов, может быть высвобожден при агрегации или повреждении тромбоцитов. Чтобы предотвратить это явление *in vitro*, образец нужно забирать с минимальными повреждениями. Известно, что низкие температуры индуцируют агрегацию тромбоцитов и высвобождение тромбоцитарного фактора 4, поэтому для исследований с использованием гепарина рекомендуется обработка на центрифуге при комнатной температуре.
- D. Применимость АЧТВ для мониторинга терапии нефракционированным гепарином сильно зависит от времени. Задержка в тестировании образцов приведет к увеличению показаний АЧТВ. Поэтому анализ всех образцов строго обязательно проводить как можно скорее.
- E. Повышенное время контактной активации может привести к увеличению показаний АЧТВ в плазме, содержащей гепарин. АЧТВ в гепаринизированной плазме имеет высокую вариабельность с различным временем активации. Обязательно должен быть установлен строгий стандарт оптимального времени активации нагревом для смеси из реагента **ACTIN FSL** и плазмы¹⁴.
- F. Различные аналитические системы (ручные, фотооптические и т.д.) имеют разную чувствительность к гепарину. Не следует постоянно использовать разные системы для анализа.
- G. Где возможно, следует до начала терапии установить базовые показатели АЧТВ по каждому пациенту, чтобы можно было видеть, как АЧТВ отдельного пациента соотносится с нормальным диапазоном, принятым для этого теста в лаборатории.
- H. Установлено, что имеются отличия в оценке качества нефракционированного гепарина, полученного из разных источников и от разных производителей. *In-vivo* реактивность меняется в зависимости от типа введенного гепарина, особенностей метаболизма пациента и одновременно назначенных препаратов^{5,12}.
- I. Поскольку показания АРТТ могут меняться в зависимости от используемых методик, способов, оборудования, партий реагентов и гепарина, каждой лаборатории следует принять собственные терапевтические диапазоны или верифицировать их в случае изменения одной или более из перечисленных переменных. Этого можно достичь, одновременно определяя АРТТ и концентрацию гепарина в образцах пациента, получающего гепариновую терапию. На основе данных регрессионного анализа можно построить кривую «доза — эффект» и вывести диапазон АРТТ, соответствующий концентрации гепарина от 0,3 до 0,7 Е/мл (по анализу ингибирования фактора Ха)^{4,5,12}.

Корреляция между временем свертывания АРТТ и уровнем гепарина обычно низкая в образцах, исследованных в условиях *ex vivo*; во многих случаях полученные значения r^2 составляют менее < 0,5. Менее 50 % вариаций АРТТ в гепаринизированной плазме

объясняется разницей в концентрации гепарина в образцах плазмы, исследованных в условиях *ex vivo*^{12,35}.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон:	Си-Трол, контрольная плазма 1 (Dade® Ci-Trol® 1), Ci-Trol CONTROL 1 , или CONTROL N
Патологический диапазон:	Си-Трол, контрольная плазма 2 (Dade® Ci-Trol® 2), Ci-Trol CONTROL 2 , или Си-Трол, контрольная плазма 3 (Dade® Ci-Trol® 3), Ci-Trol CONTROL 3 , или CONTROL P
Мониторинг гепарина:	Ci-Trol HEPARIN CONTROL 1 Ci-Trol HEPARIN CONTROL 2

Два контроля (один для нормального и один для патологического/терапевтического диапазона) необходимо анализировать в начале серии тестов, при смене флаконов с реагентами и как минимум один раз за 8-часовую смену. Материал контроля качества следует подготавливать и обрабатывать так же, как образцы пациентов. В каждой лаборатории должны быть приняты собственные доверительные интервалы для контролей. Обычно это от ± 2 до $\pm 2,5$ стандартных отклонения (SD) от среднего значения контролей. Если значения контролей выходят за доверительный интервал, нужно проверить эти материалы, реагенты и оборудование. Перед включением в отчет показаний по пациентам рекомендуется документировать все шаги, которые были предприняты для обнаружения и устранения проблемы. Для каждой новой партии реагентов или контролей диапазоны нужно устанавливать заново.

Результаты

Результаты измерения активированного частичного тромбопластинового времени включаются в отчет как «APTT в секундах». Эти результаты должны соотноситься с нормальным диапазоном для анализа APTT, принятым в лаборатории. Рекомендуется включать в отчет как результат, полученный по пациенту, так и нормальный диапазон. Контрольные значения системы проверки реагентов никогда не должны использоваться в качестве нормального диапазона. Более того, включение в отчет результатов APTT в связке только с верхней границей нормального диапазона может привести к неверной интерпретации. Низкое значение APTT также может свидетельствовать о патологическом состоянии системы свертывания крови пациента. По результатам дополнительных исследований в Siemens Healthineers эффективность **ACTIN FSL** зависит от уровня гепарина *in vitro*.

Ограничения методики

Анализ АЧТВ охватывает весь процесс свертывания, от контактной активации до формирования фибрина. Поэтому его результаты больше подвержены колебаниям, чем результаты более узких анализов. Контроль и использование АЧТВ по этой причине имеют естественные ограничения. Совершенно необходим строгий контроль состояния образцов плазмы. Согласно исследованиям, декомпозиция образца может произойти быстрее, если образец хранится не в холодильнике. Следует избегать образцов плазмы исключительно малого объема (по состоянию до тестирования), поскольку может произойти изменение pH плазмы по сравнению с естественным. Такие изменения могут привести к декомпозиции компонентов плазмы системы свертывания крови. Необходимо помнить, что результат АЧТВ может меняться под действием часто назначаемых препаратов. Было обнаружено снижение показателя АЧТВ у мужчин, принимающих конъюгированный эстроген, и женщин, принимающих оральные контрацептивы^{15,16}. Было отмечено повышение показателя АЧТВ при назначении дифенина, гепарина, варфарина, налоксона и рентгеноконтрастных препаратов^{17,18}. Терапевтические дозы гирудина или иного прямого ингибитора тромбина могут повышать время свертывания¹⁹.

Антибактериальные препараты из группы липогликопептидов (такие как оритаваксин или телаванцин) могут оказывать мешающее влияние на анализы на АЧТВ. См. инструкцию по применению соответствующих препаратов.

Наконец, на результат может повлиять выбор антикоагулянта (например, цитрат или оксалат) и состояние образца (гемолизированный, липемический, парентеральное питание и т.п.)^{12,20,21}.

Последнее особенно важно при оптическом измерении АРТТ. Дефицит фактора свертывания крови, который должен был проявиться в увеличенном времени свертывания, может быть компенсирован повышенным уровнем одного или нескольких иных факторов свертывания и выглядеть в результатах нормальным. Аналогичным образом присутствие активных интермедиатов, которые способны сократить время свертывания, может скрыть состояние, в котором АРТТ должно было увеличиться. Умеренный или незначительный дефицит каждого из нескольких факторов может оказать кумулятивный эффект на повышение АРТТ. В образцах, содержащих волчаночноподобный антикоагулянт, реагент **ACTIN FSL** может приводить к получению непостоянных результатов АРТТ. Анализ АРТТ представляет собой функциональный анализ для выявления общих нарушений гемостаза эндогенной системы свертывания крови. Известно, что низкая концентрация факторов свертывания FII, FV, FX и высокая концентрация продуктов распада фибрина (фибриногена) также влияют на анализ²².

Терапевтические дозы прямых ингибиторов тромбина или фактора Ха могут повышать время свертывания — АРТТ^{23–27}.

Если неожиданно получены результаты АРТТ, выходящие за пределы нормальных значений, следует всегда проводить дополнительные исследования свертываемости для определения причины таких результатов.

Антикоагулянтное действие гепарина обуславливается его способностью в сочетании с кофактором плазмы оказывать влияние на несколько аспектов механизма свертывания, тем самым снижая скорость формирования фибрина (см. раздел «Использование АЧТВ для мониторинга терапии нефракционированным гепарином», стр. 5). Гепариназа (Dade® Herzyme®) может использоваться в качестве нейтрализатора гепарина в плазме, чтобы исключить загрязнение гепарином при коагуляционном анализе²⁸. Низкие уровни Антитромбин III способны понижать восприимчивость пациентов к гепариновой терапии. Антитромбин III медленно образует неактивный комплекс с коагулянтными серин-протеазами, тромбином и факторами Фактор IXa, Фактор Ха, Фактор XIa и Фактор XIIa. Гепарин существенно ускоряет эту инактивацию, тем самым формируя основу для терапевтического эффекта этих природных полисахаридных соединений. Этот метод не позволяет выявить количественные и качественные изменения тромбоцитов, изолированный дефицит факторов FVII и FXIII или заболевания сосудов. При использовании реагента **ACTIN FSL** в образцах пациента, содержащих неспецифичные волчаночноподобные антикоагулянты, получают более высокие показатели АРТТ.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

В одном из исследований у практически здоровых пациентов с использованием одной из партий **АКТИН FSL** были получены следующие результаты:

	n	Медиана [с]	90 % Стандартный интервал	
			5 процентиль [с]	95 процентиль [с]
Система SYSMEX CA-1500	111	27,3	25,0	31,3
Система BCS®	111	28,6	25,3	33,8

Нормированные диапазоны для других категорий, например педиатрических групп, следует устанавливать по мере надобности.

Примечание: В документе CLSI C28-A2 (процитирован в H47-A)^{29,30} указывается, что допустимо применять параметрический подход (среднее ± 2 SD). Однако сначала нужно убедиться в выполнении критерия, обязательного для этого подхода (нормальное распределение по Гауссу).

Сообщается, что АРТТ обладает различной чувствительностью к волчаночноподобным ингибиторам³¹. При использовании реагента **АКТИН FSL** значение АРТТ выходило за пределы нормального диапазона в 74 % случаев из 65 образцов плазмы пациентов с положительной пробой на ингибирование тканевого тромбопластина³².

Отдельные рабочие характеристики

АКТИН FSL тщательно приготовлен для получения оптимальных результатов в описанных пределах при использовании для измерения активированного частичного тромбопластинового времени, а также в рамках других методов исследования коагуляции, для которых необходим реагент активированного частичного тромбопластина.

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Чувствительность

Чувствительность **АКТИН FSL** к факторам

В соответствии с руководством CLSI H47-A2 используемое сочетание реагента АРТТ и прибора должно давать аномально длительные результаты для плазмы, которая имеет активность фактора менее 30 % для факторов свертывания FVIII, FIX и FXI. В руководстве CLSI H47-A2 рекомендуется определять уровни чувствительности путем серийного разведения нормальной плазмы до дефицитной плазмы. Уровни чувствительности, определенные этим методом, в идеале должны находиться в диапазоне между 30 и 45 %. Однако уровни чувствительности к факторам, определенные этим методом, сильно зависят от используемой дефицитной плазмы³³.

Чувствительность к гепарину

Для определения чувствительности к гепарину было проанализировано 54 образца от пациентов, получавших нефракционированный гепарин. При сравнении значений АРТТ, полученных при использовании **АКТИН FSL**, и значений активности гепарина, полученных при использовании гепарина Berichrom, коэффициент корреляции составил $r = 0,718$; анализ проводился на приборе SYSMEX CS-2500. Каждая отдельная лабораторная клиника должна определить собственный терапевтический диапазон гепарина, используя метод ex vivo в соответствии с рекомендациями руководства CLSI (H57-A2).

Чувствительность к волчанке³⁴

По результатам анализа образцов, полученных от предположительно здоровых доноров и не содержащих волчаночных антикоагулянтов, и 97 образцов доступной в продаже замороженной плазмы, содержащих волчаночные антикоагулянты (что определялось посредством dRVVT, PT и тромбинового времени), чувствительность была следующей:

Чувствительность **ACTIN FSL**

Реагент АРТТ	Чувствительность (%)	Чувствительность (%)
	95 процентиль — пороговое значение	99 процентиль — пороговое значение
ACTIN FSL	95,9	82,5

Точность

Исследования точности, проведенные с использованием методик, описанных в настоящей инструкции, показывают, что надлежащим образом выполненный анализ АРТТ дает стандартное отклонение (SD), соответствующее коэффициенту вариации (CV) менее 3 % в нормальном диапазоне. Точность зависит от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для АРТТ с Актин FSL на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2019 г. Общее медианное значение CV % для воспроизводимости составило < 8 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с партией, прибором, лабораторией и оператором.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.
siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

ACTIN FSL может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 4 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

Библиография

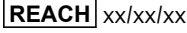
1. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. Mayo Clin Proc. 2007;82:864-73.
2. Leung LLK. Perioperative evaluation of bleeding diathesis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;457-61.
3. Eikelboom JW, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: Time for a fresh look. Thromb Haemost. 2006;96:547-52.
4. Bates SM, Johnston M, Hirsh J, et al. Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin. Arch Intern Med. 2001;161:385-91.
5. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126:188S-203S.
6. Marlar RA, Clement B, Gausman J. Activated partial thromboplastin time monitoring of unfractionated heparin therapy: Issues and recommendations. Semin Thromb Hemost. 2017;43:253-60.

7. Teruya J, West AG, Suell MN. Lupus Anticoagulant Assays. Questions answered and to be answered. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:885-9.
8. Fritsma GA, Dembitzer FR, Randhawa A, et al. Recommendations for appropriate activated partial thromboplastin time reagent selection and utilization. Am J Clin Pathol. 2012;137:904-8.
9. Kershaw G. Performance of Activated Partial Thromboplastin Time (APTT): Determining Reagent Sensitivity to Factor Deficiencies, Heparin, and Lupus Anticoagulants. Methods Mol Biol. 2017;1646:75-83.
10. Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, et al. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing. Clin Lab Med. 2014;34:453-77.
11. Kumano O, Ieko M, Naito S, et al. APTT reagent with ellagic acid as activator shows adequate lupus anticoagulant sensitivity in comparison to silica-based reagent. J Thromb Haemost. 2012;10:2338-43.
12. Olson JD, Arkin CF, Brandt JT, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. Arch Pathol Lab Med. 1998;122:782-98.
13. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
14. Hattersley PG, Hayse D. The effect of increased contact activation time on the activated partial thromboplastin time. Am J Clin Pathol. 1976;66:479-82.
15. Ambrus JL, Schimert G, Lajos TZ, et al. Effect of antifibrinolytic agents and estrogens on blood loss and blood coagulation factors during open heart surgery. J Med. 1971;2:65-81.
16. Prasad RN, Koh SC, Viegas OA, et al. Effects on hemostasis after two-year use of low dose combined oral contraceptives with gestodene or levonorgestrel. Clin Appl Thromb Hemost. 1999;5:60-70.
17. Solomon GE, Hilgartner MW, Kutt H. Coagulation defects caused by diphenylhydantoin. Neurology. 1972;22:1165-71.
18. Young DS, editor. Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests, 5th ed. Washington: AACC Press; 2000.
19. Greinacher A, Warkentin TE. The direct thrombin inhibitor hirudin. Thromb Haemost. 2008;99:819-29.
20. Soloway HB, Cox SP, Donahoo JV. Sensitivity of the activated partial thromboplastin time to heparin: effect of anticoagulant used for sample collection. Am J Clin Pathol. 1973;59:760-2.
21. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, et al. Quality and reliability of routine coagulation testing: can we trust that sample? Blood Coag Fibrinolysis. 2006;17:513-9.
22. Thomas L, Chapter 16 in: Clinical Laboratory Diagnostics (Labor und Diagnose). 8th ed. TH Books; 2016.
23. Van Blerk M, Bailleul E, Chatelain B, et al. Influence of dabigatran and rivaroxaban on routine coagulation assays. A nationwide Belgian survey. Thromb Haemost. 2015 Jan;113(1):154-64. DOI: 10.1160/TH14-02-0161.
24. Greinacher A, Warkentin TE. The direct thrombin inhibitor hirudin. Thromb Haemost. 2008;99:819-29.
25. Funk DM. Coagulation assays and anticoagulant monitoring. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2012;460-5. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.460-465.
26. Harder S, Graff J, Klinkhardt U, et al. Transition from argatroban to oral anticoagulation with phenprocoumon or acenocoumarol: effects on prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and Ecarin Clotting Time. Thromb Haemost. 2004;91:1137-45.
27. Kitchen S, Gray E, Mackie I, et al., BCSH committee. Measurement of noncoumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014;166:830–41. DOI: 10.1111/bjh.12975.
28. Harenberg J, Reichel T, Malsch R, et al. Multicentric evaluation of heparinase on aPTT, thrombin clotting time and a new PT reagent based on recombinant human tissue factor. Blood Coagul Fibrinolysis. 1996;7:453-458.

29. NCCLS. One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline. NCCLS document **H47-A** [ISBN 1-56238-301-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Wayne, PA 19087, 1996
30. NCCLS. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Second Edition. NCCLS document **C28-A2** [ISBN 1-56238-406-6]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2000
31. Mannucci PM, Canciani MT, Mari D, et al. The varied sensitivity of partial thromboplastin and prothrombin time reagents in the demonstration of the lupus-like anticoagulant. *Scand J Haematol.* 1979;22:423-32.
32. Schleider MA, Nachman RL, Jaffe EA, et al. A clinical study of the lupus anticoagulant. *Blood.* 1976;48:499-509.
33. Lawrie AS, Kitchen S, Efthymiou M, et al. Determination of APTT factor sensitivity- the misleading guideline. *Int J Lab Hematol.* 2013;35:652-657.
34. Wissel T, Wagner C. Lupus anticoagulants sensitivity of Siemens APTT reagents. *J Thromb Haemost.* 2013;Suppl.2:1167.
35. Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa Levels versus Activated Partial Thromboplastin Time for Monitoring Unfractionated Heparin. *Pharmacotherapy.* 2012;32(6):546–58.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Actin, Atellica, BCS, Ci-Trol, Dade и Hepzyme являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2010–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Dade® Fibrinogen Determination Reagents

реагент Dade Fibrinogen Determination Reagents

FIBRINOGEN DETERMINATION

C € 0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

FIBRINOGEN DETERMINATION — это реагенты для диагностики in vitro для количественного стандартизированного ВОЗ определения фибриногена в человеческой плазме с цитратом натрия с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования, которые используются в качестве вспомогательного средства диагностики врожденного и приобретенного дефицита фибриногена или нарушения его функции у пациентов с нарушениями свертываемости крови и пациентов, подверженных риску возникновения дефицита фибриногена.

FIBRINOGEN DETERMINATION также может использоваться в качестве вспомогательного средства при диагностике и мониторинге потребления фибриногена у пациентов, подверженных риску возникновения диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) или имеющих его признаки.

Резюме и разъяснение

Фибриноген — гликопротеин с молекулярной массой 340 кДа, синтезирующийся в печени, необходим для формирования сгустка фибрина. При расщеплении фибриногена тромбином образуются мономеры фибрина, спонтанно полимеризующиеся с образованием первоначально нестабильного сгустка фибрина, который затем стабилизируется под действием Фактор XIIIa. Снижение уровня фибриногена или нарушение его функции часто повышает риск кровотечений¹⁻⁴.

На функцию и количество фибриногена в плазме могут влиять как наследственные, так и приобретенные нарушения:

- Наследственные нарушения могут приводить к снижению концентрации фибриногена (гипофибриногенемии) или дисфункции белка (дисфибриногенемии). Дисфибриногенемия может быть связана с кровотечением и/или тромбозом^{1-3,5}.
- Приобретенный дефицит фибриногена может быть следствием его повышенного потребления (например, диссеминированного внутрисосудистого свертывания⁶, фибринолитической терапии), снижения синтеза при тяжелом заболевании печени или гемодилюции⁴.

- **FIBRINOGEN DETERMINATION** — это реагенты для количественного определения нормально функционирующего фибриногена методом Клаусса. Определение фибриногена в плазме показано в следующих случаях:
 - для диагностики врожденного или приобретенного дефицита фибриногена,
 - для мониторинга фибриногенозамещающей терапии.
- Поскольку фибриноген реагирует как белок «острой фазы», его уровень в плазме повышается в ответ на острое или хроническое воспаление, например возникшее в результате инфекции, травмы, хирургического вмешательства, острого нарушения сердечной деятельности или рака. Было продемонстрировано, что повышенные уровни фибриногена связаны с повышенным риском значительных сердечно-сосудистых осложнений, а также смертности несосудистого генеза^{1,7}.

Принцип метода

Фибриноген — это белок плазмы, который под действием тромбина преобразуется из растворимого белка в нерастворимый полимер с образованием сгустка фибрина. Тромбиновое время разведенной плазмы обратно пропорционально концентрации фибриногена в плазме^{8,9,10}. Используя этот принцип, Клаусс⁸ разработал простой метод количественного анализа фибриногена путем измерения времени свертывания разведенной плазмы после добавления тромбина с избытком. Полученное время свертывания затем сопоставляется с временем свертывания стандартизованного препарата фибриногена.

Реагенты

Примечание: **FIBRINOGEN DETERMINATION** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Реагенты для определения фибриногена Dade® FIBRINOGEN DETERMINATION			
THROMBIN REAGENT	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • Тромбин, бычий (восстановленный: ≤ 100 МЕ/мл) • Стабилизатор • Буфер 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: восстановленный, 8 ч. ^a ; 2–8 °C: восстановленный, 5 дн. ^a
FIBRINOGEN STANDARD	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • Человеческая плазма • HEPES • Стабилизатор 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: восстановленный, 4 ч. ^b
OV BUFFER	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> • Барбитурат натрия (0,0285 моль/л) • Хлорид натрия (0,125 моль/л) pH 7,35 ± 0,1	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: сразу после вскрытия, 8 нед.

^a закрытый исходный флакон

^b закрытый флакон

Содержание фибриногена измеряется методом, предназначенным для определения способных к свертыванию белков.

Концентрация стандарта приводится в прилагаемой таблице целевых значений.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу siemens-healthineers.com/sds.



Опасность! **THROMBIN** **REAGENT**

Опасный ингредиент: Тромбин, бычий ($\leq 5\%$ [масс./масс.]).

H334: При вдыхании может вызывать аллергию или симптомы астмы или затруднение дыхания.

P261: Избегать вдыхания пыли. **P304 + P340:** ПРИ ВДЫХАНИИ: Вынести человека на свежий воздух и обеспечить ему удобное для дыхания положение. **P342 + P311:** При наличии респираторных симптомов: Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту.



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

FIBRINOGEN **STANDARD** содержит материал человеческого происхождения.

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике *in vitro* Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

THROMBIN **REAGENT**

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

OV **BUFFER** не предназначен для внутреннего или наружного применения у человека или животных. При отмеривании пипеткой в несколько образцов не допускайте контаминации препарата. Видимая бактериальная контаминация является признаком непригодности препарата.

Утилизируйте опасные или биологически контаминированные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. [Eudamed](https://ec.europa.eu/tools/eudamed) общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен

Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Восстановите **THROMBIN** **REAGENT**, добавив 1,0 мл дистиллированной или деионизированной воды. Закройте флакон и оставьте до растворения содержимого. Осторожно переверните для смешивания. Не встряхивайте. Перед использованием вновь осторожно перемешайте.

Примечание: не используйте воду с консервантами. При использовании и хранении всегда держите **THROMBIN** **REAGENT** в исходном флаконе.

Восстановите **FIBRINOGEN** **STANDARD**, добавив 1,0 мл дистиллированной или деионизированной воды, и растворите, осторожно встряхивая (не допуская образования пены). Выдержите не

менее 15 мин. при температуре от 15 до 25 °С. Не встряхивайте. Перед использованием вновь осторожно перемешайте.

OV **BUFFER** готов к использованию.

Признаки непригодности: невозможность получить воспроизводимые значения.

Забор и подготовка образца

Забор образца

Примечание: состояния пациента, которые могут повлиять на результаты анализа, см. в разделе «Ограничения методики», стр. 6.

Смешайте девять частей свежесобранной крови пациента с одной частью цитрата натрия 0,11 моль/л (3,2 %) (стандартные системы забора крови).

Как можно скорее после забора обработайте образец крови на центрифуге при $1\,500 \times g$ в течение как минимум 15 мин. Альтернативную процедуру забора крови см. в документе CLSI H21-A5¹¹.

Если анализ должен проводиться немедленно, плазму можно отделить или оставить на осажденных эритроцитах. Чтобы отделить плазму, с помощью пластиковой пипетки для переноса перенесите ее в пластиковую пробирку и храните в холодильнике до готовности провести анализ. Не храните на льду.

Хранение образца

Хотя по данным исследований¹² хранение образцов плазмы при температуре 4 °С в течение до 72 ч. не приводит к значимому изменению уровня фибриногена, рекомендуется анализировать образцы как можно раньше после их взятия.

Методика анализа

Предоставленные материалы

REF	Содержание
B4233-155 Y	Реагенты для определения фибриногена Dade®/ Dade® Fibrinogen Determination Reagents FIBRINOGEN DETERMINATION
	тромбиновый реагент Dade®/ Dade® Thrombin Reagent THROMBIN REAGENT 6 × → 1 мл
	стандартный фибриноген Dade®/ Dade® Fibrinogen Standard FIBRINOGEN STANDARD 1 × → 1 мл
	Таблица присвоенных значений
	вероналовый буфер Оурена Dade®/ Dade® Owren's Veronal Buffer OV BUFFER 3 × 15 мл
	Таблица присвоенных значений

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма, или
REF 291070	Си-Трол, контрольная плазма 1, или
REF B4244-10	Си-Трол CONTROL 1 , Си-Трол, контрольная плазма 1
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология, или
REF B4233-22	Data-Fi FIBRINOGEN CONTROL , Dade® Data-Fi® Abnormal Fibrinogen Control Plasma

Артикул	Описание
–	Раствор цитрата натрия для забора крови при коагуляционном анализе
Анализаторы гемостаза ^c , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 Система SYSMEX CA-1500 Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение анализа вручную

Разведите плазму пациента и контрольную плазму вероналовым буфером Оурена Dade® в соотношении 1:10.

Отмерьте пипеткой в предварительно нагретые пробирки для коагулологии следующие объемы:

	Плазма пациента	Контрольная плазма
Образец плазмы (разведенный 1:10)	0,2 мл	–
Контрольная плазма (разведенная 1:10)	–	0,2 мл
Инкубировать в водяной бане при 37 °C в течение 1–2 мин. или в теплом блоке при 37 °C в течение 2–4 мин. (не более чем 5 мин.).		
THROMBIN REAGENT (хранится в 15–25 °C)	0,1 мл	0,1 мл
Немедленно после добавления THROMBIN REAGENT запустите таймер.		

Выполнение калибровки

Разведите **FIBRINOGEN STANDARD** в **OV BUFFER** в соотношении от 1:4 до 1:32. Для тщательного перемешивания содержимого каждой пробирки используйте чистый наконечник пипетки, который затем выбросьте.

Пример.

Пробирка	OV BUFFER	FIBRINOGEN STANDARD	Перенести из пробирки 1	Разведение	Коэффициент преобразования ^d
1	1,5 мл	0,5 мл	–	1:4	× 2,5
2	0,4 мл	---	0,6 мл	1:6,67	× 1,5
3	0,6 мл	–	0,4 мл	1:10	× 1,0
4	0,3 мл	–	0,1 мл	1:16	× 0,625
5	0,7 мл	–	0,1 мл	1:32	× 0,312

^d Соответствующее содержание фибриногена в каждом стандартном разведении относительно разведения 1:10 определяется путем умножения концентрации **FIBRINOGEN STANDARD** на подходящий коэффициент преобразования. Вместо разведения плазмы пациента и контрольной плазмы в соотношении 1:10 в исследовании используются стандартные разведения. Нанесите среднее время свертывания каждой из 5 точек на двойную логарифмическую бумагу. Запишите концентрацию фибриногена на оси x, а время (в секундах) — на оси y. Для построения стандартной кривой соедините полученные точки.

Примечание: для каждого разведения стандартного фибриногена, а также для каждого образца плазмы пациента и контрольной плазмы рекомендуется проводить двойные измерения.

Построение новой стандартной кривой следует проводить при каждой замене оборудования или использовании нового лота **THROMBIN REAGENT**.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: Ci-Trol **CONTROL 1**, или **CONTROL N**
 Патологический диапазон: Data-Fi **FIBRINOGEN CONTROL**, или **CONTROL P**

Для каждой калибровки необходимо обрабатывать два контроля (один с нормальным и один с патологическим диапазоном) как минимум каждые 8 ч. каждого рабочего дня. Контрольный материал нужно обработать как обычный образец. В каждой лаборатории должен быть принят свой собственный диапазон контроля качества, либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем, либо на основе допустимого диапазона, выбранного в самой лаборатории. Если измеренное значение контрольного материала выходит за границы такого предварительно заданного диапазона, нужно проверить реагенты, калибровочную кривую и анализатор гемостаза.

Перед выпуском результатов пациента рекомендуется задокументировать действия, предпринятые для выявления и устранения проблемы.

Результаты

Определите концентрацию фибриногена в плазме пациента (г/л) по калибровочной кривой и времени свертывания плазмы в разведениях 1:10.

Значения фибриногена более 8 г/л: если для отдельного пациента получен слишком короткий временной интервал, разведите плазму в соотношении 1:20 (0,1 мл + 1,9 мл буфера), а не 1:10. Считайте значения с кривой и умножьте на коэффициент разведения 2.

Пример. Время свертывания 6,0 сек. на калибровочной кривой может соответствовать концентрации фибриногена ок. 4 г/л. Если использовалось разведение 1:20, показатель необходимо умножить на коэффициент 2:

$$4 \text{ г/л} \times 2 = 8 \text{ г/л}$$

Значения фибриногена ниже 0,5 г/л: если в плазме пациента с разведением 1:10 получено продолжительное время свертывания, проведите исследование с разведением 1:5 (0,2 мл + 0,8 мл буфера) или 1:2 (0,4 мл + 0,4 мл буфера). Найдите значение по кривой и разделите на соответствующий коэффициент разведения (2 для разведения 1:5 и 5 для разведения 1:2).

Пример. Если использовалось разведение 1:5, показатель необходимо разделить на коэффициент 2:

$$0,9 \text{ г/л} \div 2 = 0,45 \text{ г/л}$$

Если в плазме пациента с разведением 1:2 сгусток не формируется, предположительно концентрация фибриногена ниже 0,15 г/л или имеется патология фибриногена.

Ограничения методики

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

Полученные результаты могут быть искажены наличием гепарина или продуктов распада при фибрино(гено)лизе в плазме пациента. Значительный уровень любого из этих веществ может привести к получению ложно заниженных значений фибриногена¹³.

Прямые ингибиторы тромбина могут приводить к интерференции при анализе на фибриноген методом Клаусса. Результаты анализа образцов пациентов, проходящих терапию прямыми ингибиторами тромбина, следует интерпретировать с осторожностью¹⁴.

Заменители плазмы крови, содержащие гидроксиэтилкрахмал (ГЭК), могут помешать анализу. В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

1,8 до 3,5 г/л¹⁵

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Отдельные рабочие характеристики

Данные, полученные методом измерения тромбинового времени, показывают сильную корреляцию с другими распространенными методами количественного определения фибриногена^{12,16}.

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Прецизионность и воспроизводимость

Прецизионность **THROMBIN REAGENT** в системе SYSMEX CA-1500 проверяли с помощью **CONTROL N** и **CONTROL P** в течение 5 дн. в 8-кратных сериях.

Коэффициент вариации в рамках серии тестов составил 1,6 % и 6,4 % для **CONTROL N** и **CONTROL P** соответственно. Суточные вариации составили 2,7 % и 3,5 % соответственно.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для фибриногена с **FIBRINOGEN DETERMINATION** на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2018 г. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 7 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

FIBRINOGEN DETERMINATION может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 4 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elfu.

Библиография

1. Verhovsek M, Moffat KA, Hayward CP. Laboratory testing for fibrinogen abnormalities. *Am J Hematol*. 2008; 83:928-31.
2. Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, et al. Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol* 2003;121(3):396-404.
3. de Moerloose P, Schved JF, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. *Haemophilia*. 2016; 22 Suppl 5:61-5.
4. Besser MW, MacDonald SG. Acquired hypofibrinogenemia: current perspectives. *J Blood Med* 2016; 7:217-225.
5. Hill M, Dolan G. Diagnosis, clinical features and molecular assessment of the dysfibrinogenemias. *Haemophilia*. 2008; 14:889-97.
6. Toh CH, Alhamdi Y, Abrams ST. Current Pathological and Laboratory Considerations in the Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation. *Ann Lab Med*. 2016; 36:505-12.
7. Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005; 294:1799-809.
8. Clauss A. Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen. *Acta Haematol* 1957; 17: 237-46.
9. Borgström S. On the prothrombin index in acute affections of the pancreas. *Acta Chir Scand*. 1945; 90: 419-30.
10. Jacobsson K. I. Studies on the determination of fibrinogen in human blood plasma. II. Studies on the trypsin and plasmin inhibitors in human blood serum. *Scand J Clin Lab Invest* 1955; 7: 7-13 (Supplement).
11. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
12. Morse EE, Panek S, Menga R. Automated fibrinogen determination. *Amer J Clin Pathol*. 1971; 55: 671-6.
13. CLSI. Procedure for the determination of fibrinogen in plasma; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document **H30-A2**. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, USA, 2001.
14. Zhang L, Yang J, Zheng X, Fan Q, Zhang Z: Influences of argatroban on five fibrinogen assays. *Int J Lab Hematol*. 2017 Dec;39(6):641-644. doi: 10.1111/ijlh.12719.
15. Wagner C, Dati F. Fibrinogen. In: Thomas L, editor. *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998: 609-12.
16. Okuno T, Selenko V. Plasma fibrinogen determination by automated thrombin time. *Amer J Med Tech*. 1972; 38: 196-201.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Ci-Trol, Dade и Data-Fi являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2011–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Dade® Data-Fi® Abnormal Fibrinogen Control

плазма контрольная Dade Data-Fi Abnormal Fibrinogen Control

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Контроль для Dade® реагентов определения фибриногена

Назначение

Data-Fi **FIBRINOGEN** **CONTROL** — это контроль, получаемый из плазмы человека. Используется для оценки достоверности и прецизионности определения низких уровней фибриногена с помощью тромбинового реагента Dade® и Реагенты для определения фибриногена Dade®.

Резюме и разъяснение

Фибриноген представляет собой большой белок (М.В. 340 000), который является наиболее распространенным фактором свертывания крови в плазме¹. Нормальный диапазон, по оценкам, следующий: от самого низкого допустимого уровня 150 мг/дл до самого высокого допустимого уровня 500 мг/дл, но обычно учитываются уровни от 200 до 400 мг/дл². После удаления тромбином двух коротких пептидов фибриноген превращается в фибрин, основной структурный белковый компонент сгустка крови. Анализы на уровень фибриногена обычно выполняются в виде лабораторной оценки гемостатических нарушений. Определен ряд аномалий фибриногена различной степени тяжести, как врожденных, так и приобретенных. Афибриногенемия обычно является тяжелым расстройством, приводящим к частым кровотечениям. Пациенты с низкими уровнями фибриногена (гипофибриногенемией) или аномалиями самого белка (дисфибриногенемия), как правило, не имеют особых симптомов, но иногда у них наблюдаются легкие кровоизлияния или склонность к тромбозу³. В последнее время было обнаружено, что аномально высокие уровни фибриногена являются фактором риска ишемической болезни сердца и инсульта⁴.

Реагенты

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Дейд Контроль аномального фибриногена Data-Fi (Dade® Data-Fi®) Data-Fi FIBRINOGEN CONTROL	Ллиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • Человеческая плазма^a • Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> • бычий сывороточный альбумин • Буфер 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: восстановленный, 16 ч.

^a получают из сборной плазмы отобранных здоровых доноров крови.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике *in vitro* Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Восстановите содержимое каждого флакона 1,0 мл дистиллированной воды. Закройте флакон и оставьте на по меньшей мере 15 мин. при 15 до 25 °C, до растворения содержимого. Аккуратно взболтайте содержимое (вращательными движениями) и перемешайте. Не встряхивать. Перед использованием вновь тщательно перемешайте.

Примечание: Не используйте дистиллированную воду с консервантами.

Признаки повреждения: отсутствие вакуума при вскрытии флакона или невозможность получить воспроизводимые значения.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
B4233-22	Дейд Контроль аномального фибриногена Data-Fi (Dade® Data-Fi®) Data-Fi FIBRINOGEN CONTROL Таблица присвоенных значений

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
Анализаторы гемостаза ^b , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система Atellica® COAG 360 Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 Система SYSMEX CA-1500 Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100

^b Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Восстановленная контрольная плазма может использоваться так же, как недавно полученная плазма пациентов. Зависимое от партии целевое значение приводится в прилагаемой таблице целевых значений. Согласно указаниям, приведенным в инструкциях по применению реагентов, для оценки достоверности и прецизионности плазмы Data-Fi **FIBRINOGEN** **CONTROL** используют вместе с тромбиновым реагентом Dade® (только системы Atellica® COAG 360) или Реагенты для определения фибриногена Dade®.

Ограничения

Зависимое от партии целевое значение приводится в прилагаемой таблице целевых значений. Указанное целевое значение было определено с использованием реагентов Siemens Healthineers на фотооптических анализаторах гемостаза и ручным способом и соответствует среднему значению как минимум 20 определений, проведенных в ходе трех различных исследований в лабораториях Siemens Healthineers. Отклонения в выполнении теста или в работе анализаторов гемостаза и т. д. могут привести к появлению значений, которые отличаются от указанных. Таким образом, каждая лаборатория должна определить свои собственные целевые значения.

Рабочие характеристики

Data-Fi **FIBRINOGEN** **CONTROL** будет давать необходимые результаты, лежащие в указанных пределах, при использовании в качестве контроля для Реагенты для определения фибриногена Dade®.

Результаты исследований свидетельствуют, что межлабораторная вариабельность с использованием данного контроля должна привести к КВ приблизительно 10 % для Реагенты для определения фибриногена Dade®. Если препараты лабораторного контроля предназначены для эффективного обеспечения качества коагуляционных анализов, тогда каждая лаборатория должна определить для собственных методов измерения среднее значение и стандартное отклонение, чтобы они служили подходящим средством мониторинга собственного контроля качества.

Техническая помощь

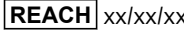
Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

Источники

1. Biggs R, Rizza C eds. Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. 3rd Ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1984: 26.
2. Huseby R, Bang N. in: Thrombosis and bleeding disorders. Bang N, Beller F, Deutsch E, Mammen E, eds. New York: Academic Press; 1971: 222.
3. Thompson A, Harker L. Manual of hemostasis and thrombosis. Philadelphia: F.A. Davis Co.; 1983: 113.
4. Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Korsan-Bengtson K, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. N Engl J Med. 1984; 311: 501-5.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, Dade и Data-Fi являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2010–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Dade® Thrombin Reagent

реагент Dade Thrombin Reagent

THROMBIN REAGENT

C € 0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

THROMBIN REAGENT — это реагент для диагностики *in vitro* для количественного стандартизированного ВОЗ определения фибриногена в человеческой плазме с цитратом натрия с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования, выступающий в качестве вспомогательного средства диагностики врожденного и приобретенного дефицита фибриногена или нарушения его функции у пациентов с нарушениями свертываемости крови и пациентов, подверженных риску возникновения дефицита фибриногена.

THROMBIN REAGENT также может использоваться в качестве вспомогательного средства при диагностике и мониторинге потребления фибриногена у пациентов, подверженных риску возникновения диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) или имеющих его признаки.

Резюме и разъяснение

Фибриноген — гликопротеин с молекулярной массой 340 кДа, синтезирующийся в печени, необходим для формирования сгустка фибрина. При расщеплении фибриногена тромбином образуются мономеры фибрина, спонтанно полимеризующиеся с образованием первоначально нестабильного сгустка фибрина, который затем стабилизируется под действием FXIIIa. Снижение уровня фибриногена или нарушение его функции часто повышает риск кровотечений¹⁻⁴.

На функцию и количество фибриногена в плазме могут влиять как наследственные, так и приобретенные нарушения:

- Наследственные нарушения могут приводить к снижению концентрации фибриногена (гипофибриногенемии) или дисфункции белка (дисфибриногенемии). Дисфибриногенемия может быть связана с кровотечением и/или тромбозом^{1-3,5}.
- Приобретенный дефицит фибриногена может быть следствием его повышенного потребления (например, диссеминированного внутрисосудистого свертывания⁶, фибринолитической терапии), снижения синтеза при тяжелом заболевании печени или гемодилюции⁴.

THROMBIN REAGENT — это реагент для количественного определения нормально функционирующего фибриногена методом Клаусса. Определение фибриногена в плазме показано в следующих случаях:

- для диагностики врожденного или приобретенного дефицита фибриногена,
- для мониторинга фибриногенозамещающей терапии.

Поскольку фибриноген реагирует как белок «острой фазы», его уровень в плазме повышается в ответ на острое или хроническое воспаление, например возникшее в результате инфекции, травмы, хирургического вмешательства, острого нарушения сердечной деятельности или рака. Было продемонстрировано, что повышенные уровни фибриногена связаны с повышенным риском значительных сердечно-сосудистых осложнений, а также смертности несосудистого генеза^{1,7}.

Принцип метода

Фермент тромбин превращает растворимый плазменный белок фибриноген в нерастворимый полимер фибрин. Время свертывания разведенной плазмы обратно пропорционально концентрации фибриногена в плазме⁸⁻⁹. Используя этот принцип, Клаусс⁸ разработал простую процедуру определения фибриногена путем измерения времени свертывания разведенной плазмы после добавления тромбина. Полученное таким образом время свертывания затем сопоставляется с временем свертывания стандартизованного препарата фибриногена.

Реагенты

Примечание: **THROMBIN REAGENT** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Дейд Тромбин реагент (Dade Thrombin reagent) THROMBIN REAGENT	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • Тромбин, бычий (восстановленный: ~100 МЕ/мл) • Стабилизатор • Буфер 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: восстановленный, 5 дн. ^a ; 15–25 °C: восстановленный, 8 ч. ^a

^a закрытый исходный флакон

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).


Опасность! THROMBIN REAGENT

Опасный ингредиент: Тромбин, бычий ($\leq 5\%$ [масс./масс.]).

H334: При вдыхании может вызывать аллергию или симптомы астмы или затруднение дыхания.

P261: Избегать вдыхания пыли. **P304 + P340:** ПРИ ВДЫХАНИИ: Вынести человека на свежий воздух и обеспечить ему удобное для дыхания положение. **P342 + P311:** При наличии респираторных симптомов: Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту.

Осторожно!

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Растворите **THROMBIN REAGENT** в дистиллированной или деионизированной воде объемом, указанным на этикетке флакона. Закройте флакон и оставьте до растворения содержимого. Осторожно поворачивайте содержимое для перемешивания. Не встряхивайте. Перед использованием вновь осторожно перемешайте.

Примечание: не используйте воду с консервантами.

Всегда храните **THROMBIN REAGENT** в исходном флаконе.

Признак непригодности реагента для использования: невоспроизводимые значения.

Образцы

Для получения плазмы осторожно смешайте одну часть раствора цитрата натрия 0,11 моль/л (3,2 %) с девятью частями венозной крови, не допуская образования пены. Немедленно отцентрифугируйте в течение не менее 15 мин. при ускорении от 1 500 до 2 500 $\times g$ и удалите надосадочную плазму.

Если анализ должен проводиться немедленно, плазму можно оставить на осажженных эритроцитах или отделить. Для отделения плазмы ее необходимо отобрать пластиковой пипеткой в пластиковую пробирку и хранить при температуре от 2 до 8 °C. Не хранить на льду. Хотя по данным исследований¹¹ хранение образцов плазмы при температуре 4 °C в течение до 72 ч. не приводит к значимому изменению уровня фибриногена, рекомендуется анализировать образцы как можно раньше после их взятия.

Для получения подробной информации о подготовке и хранении образцов см. документ CLSI H21-A5¹⁰.

Методика анализа
Предоставленные материалы

REF	Содержание		
B4233-25	Дейд Тромбин реагент (Dade Thrombin reagent) THROMBIN REAGENT	10 $\times$ →	1 мл
B4233-27	Дейд Тромбин реагент (Dade Thrombin reagent) THROMBIN REAGENT	10 $\times$ →	5 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма, или
REF 291070	Си-Трол, контрольная плазма 1
REF B4244-10	Си-Трол CONTROL 1 , Си-Трол, контрольная плазма 1
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
REF B4233-22	Data-Fi FIBRINOGEN CONTROL , Дейд Контроль аномального фибриногена Data-Fi (Dade® Data-Fi®)
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
–	Раствор цитрата натрия для забора крови при коагуляционном анализе
Анализаторы гемостаза ^b , например:	<ul style="list-style-type: none"> • Система Atellica® COAG 360 • Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 • Система SYSMEX CA-1500 • Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i • Система SYSMEX CS-2500 • Система SYSMEX CS-5100

^b Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение анализа вручную

Определение уровня фибриногена

Разведите плазму пациента и контрольную плазму **OV BUFFER** в соотношении 1:10.

Отмерьте пипеткой в предварительно нагретые пробирки для коагулологии следующие объемы:

	Плазма пациента	Контрольная плазма
Образец плазмы (разведенный 1:10)	0,2 мл	–
Контрольная плазма (разведенная 1:10)	–	0,2 мл
Инкубировать в водяной бане при 37 °C в течение 1–2 мин. или в теплом блоке при 37 °C в течение 2–4 мин. (не более чем 5 мин.).		
THROMBIN REAGENT (хранится в 15–25 °C)	0,1 мл	0,1 мл
Запустите секундомер одновременно с добавлением THROMBIN REAGENT		

Всегда исследуйте образцы и контроли в двух параллельных измерениях.

Выполнение калибровки

Приготовьте пять разведений эталона плазмы **STANDARD PLASMA** с помощью **OV BUFFER** в соотношении от 1:4 до 1:32. Тщательно перемешайте содержимое каждой пробирки, используя чистую пипетку для каждой пробирки.

Тщательно перемешайте содержимое каждой пробирки чистой пипеткой для каждой пробирки.

Пример.

Пробирка	OV BUFFER	STANDARD PLASMA	Перенести из пробирки 1	Разведение	Коэффициент преобразования ^c
1	1,5 мл	0,5 мл	–	1:4	× 2,5
2	0,4 мл	–	0,6 мл	1:6,67	× 1,5
3	0,6 мл	–	0,4 мл	1:10	× 1,0
4	0,3 мл	–	0,1 мл	1:16	× 0,625
5	0,7 мл	–	0,1 мл	1:32	× 0,312

^c Соответствующее содержание фибриногена в каждом стандартном разведении относительно разведения 1:10 определяется путем умножения указанной концентрации эталона плазмы **STANDARD PLASMA** на подходящий коэффициент преобразования.

Эти разведения используются для построения стандартной кривой в отличие от разведений 1:10, используемых для исследования образца пациента и контрольного образца. Нанесите среднее время свертывания каждой из 5 точек на двойную логарифмическую бумагу. Запишите концентрацию фибриногена на оси x, а время (с) на оси y. Стандартную линию получают путем соединения точек.

Построение новой стандартной кривой следует проводить при каждой замене оборудования или использовании нового лота **THROMBIN REAGENT**.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: Ci-Trol **CONTROL 1**, или **CONTROL N**
 Патологический диапазон: Data-Fi **FIBRINOGEN CONTROL**, или **CONTROL P**

Необходимо измерять два контроля (один с нормальным диапазоном и один с патологическим диапазоном) как минимум каждые 8 ч. для анализов, запущенных для исследования образцов пациента в этот период. Контрольный материал следует обрабатывать после каждого построения новой калибровочной кривой и каждой замены флакона с реагентом. Если значения по контрольному материалу выпадают из заданного диапазона, может потребоваться повторная калибровка. Не создавайте отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Расчет результатов анализа (ручной метод)

Определите концентрацию фибриногена в плазме пациента в г/л по калибровочной кривой и времени свертывания в разведениях плазмы 1:10.

1. Если получены слишком короткие временные интервалы (высокая концентрация фибриногена), разведите плазму в соотношении 1:20 (0,1 мл + 1,9 мл буфера) и повторите анализ. Затем умножьте значение в г/л, полученное по кривой, на коэффициент разведения (2).
2. Если получены слишком длинные временные интервалы (низкая концентрация фибриногена), разведите плазму только в соотношении 1:5 (0,2 мл + 0,8 мл буфера) или 1:2 (0,4 мл + 0,4 мл буфера) и повторите анализ. Затем разделите значение в г/л, полученное по кривой, на коэффициент разведения 5 или 2 соответственно.
3. Если плазма пациента в разведении 1:2 не свертывается, концентрация фибриногена составляет менее 0,15 г/л.

Свертывание гепаринизированных образцов пациента

К цельной крови или отделенной плазме добавьте сухой тромбин в количестве, обеспечивающем прилипание к кончикам нескольких ватных палочек, или добавьте 1 – 2 капли (0,1 мл) восстановленного **THROMBIN REAGENT** (100 Е/мл) на 1 мл образца. Перемешайте и инкубируйте при 37 °C в течение от 5 до 10 мин.

Свертывание единиц плазмы

К 250 мл плазмы добавьте от 1 до 2 мл восстановленного **THROMBIN REAGENT** (100 Е/мл).
Перемешайте и инкубируйте при 37 °С в течение от 30 мин. до 1 ч.

Примечание: свертывание можно дополнительно ускорить, восстановив **THROMBIN REAGENT** в 1 М CaCl₂, а не в дистиллированной или деионизированной воде, как указано на этикетке.

Ограничения методики

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

Прямые ингибиторы тромбина могут приводить к интерференции при анализе на фибриноген методом Клаусса. Результаты анализа образцов пациентов, проходящих терапию прямыми ингибиторами тромбина, следует интерпретировать с осторожностью¹⁶.

Заменители плазмы крови, содержащие гидроксиптилкрахмал (ГЭК), могут помешать анализу. В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Стандартные значения

1,8 до 3,5 г/л¹³

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Для получения дополнительной информации об установке стандартных интервалов см. документ CLSI EP28-A3C¹⁴.

Отдельные рабочие характеристики

Данные, полученные по методу определения тромбинового времени, хорошо коррелировали с другими методами, часто используемыми для количественного анализа фибриногена.^{11,15}

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Прецизионность и воспроизводимость

Анализ **THROMBIN REAGENT** использовался для измерения концентрации фибриногена в нормальном и патологическом контролях и объединенных образцах пациентов. С помощью анализатора SYSMEX CA-1500 выполняли по восемь измерений в день на протяжении 5 дн. (n = 40).

Образец	n	Среднее [г/л]	Внутрицикловой КВ [%]	Межцикловое КВ [%]	Общий КВ [%]
CONTROL N	40	2,6	5,9	0,0	5,9
CONTROL P	40	0,89	4,8	0,0	4,8

Образец	n	Среднее [г/л]	Внутрициклового КВ [%]	Межциклового КВ [%]	Общий КВ [%]
Пул плазмы с низким содержанием	40	0,95	7,1	2,3	7,4
Нормальная пулированная плазма	40	2,8	3,5	0,0	3,5
Data-Fi FIBRINOGEN CONTROL	40	1,1	3,8	2,4	4,5

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для фибриногена с **THROMBIN REAGENT** на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2019 г. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 7 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

THROMBIN REAGENT сравнивали с **FIBRINOGEN DETERMINATION** с помощью анализатора SYSMEX CA-1500, исследуя 80 образцов плазмы с концентрацией фибриногена от 0,50 до 8,6 г/л.

Регрессионный анализ результатов позволил получить следующие уравнения.

	n	Угловой коэффициент	Константа уравнения	Коэффициент корреляции
THROMBIN REAGENT	80	1,03	-0,063 г/л	0,995

Интерференция

Следующие вещества в указанных уровнях, по-видимому, не взаимодействуют с **THROMBIN REAGENT** в анализаторе SYSMEX CA-1500.

Вещество	Анализируемая концентрация
Билирубин	6 мг/дл
Гемоглобин (свободный)	100 мг/дл
Триглицериды	284 мг/дл
Гепарин (низкомолекулярный)	0,4 Е/мл
Гепарин (нефракционированный)	0,6 Е/мл

Полученные результаты могут быть искажены наличием гепарина или продуктов распада при фибрино(гено)лизе в плазме пациента. Значительные количества каждого из этих веществ могут привести к получению ложно заниженных значений фибриногена при исследовании¹². Заменители плазмы крови, содержащие гидроксипропилацетат (ГЭК), могут помешать анализу. Прямые ингибиторы тромбина могут приводить к интерференции при анализе на фибриноген методом Клаусса. Результаты анализа образцов пациентов, проходящих терапию прямыми ингибиторами тромбина, следует интерпретировать с осторожностью¹⁶.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.
siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

THROMBIN REAGENT может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 4 по выделенной ссылке ниже:

[siemens-healthineers.com/rg](https://www.siemens-healthineers.com/rg)

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через [siemens-healthineers.com/elFU](https://www.siemens-healthineers.com/elFU).

Библиография

1. Verhovsek M, Moffat KA, Hayward CP. Laboratory testing for fibrinogen abnormalities. Am J Hematol. 2008; 83:928-31.
2. Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, et al. Guidelines on fibrinogen assays. Br J Haematol 2003;121(3):396-404.
3. de Moerloose P, Schved JF, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. Haemophilia. 2016; 22 Suppl 5:61-5.
4. Besser MW, MacDonald SG. Acquired hypofibrinogenemia: current perspectives. J Blood Med 2016; 7:217-225.
5. Hill M, Dolan G. Diagnosis, clinical features and molecular assessment of the dysfibrinogenemias. Haemophilia. 2008; 14:889-97.
6. Toh CH, Alhamdi Y, Abrams ST. Current Pathological and Laboratory Considerations in the Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation. Ann Lab Med. 2016; 36:505-12.
7. Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. JAMA. 2005; 294:1799-809.
8. Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. Acta Haematol. 1957; 17: 237-46.
9. Jacobsson K. Studies on the determination of fibrinogen in human blood plasma. Scand J Clin Lab Invest. 1955; 7 (Suppl 14): 1-54.
10. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
11. Morse EE, Panek S, Menga R. Automated fibrinogen determination. Amer J Clin Pathol. 1971; 55: 671-6.
12. CLSI. Procedure for the determination of fibrinogen in plasma; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document **H30-A2**. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, USA, 2001.
13. Wagner C, Dati F. Fibrinogen. In: Thomas L, editor. Clinical Laboratory Diagnostics. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998: 609-12.
14. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, Approved Guideline – Third Edition. CLSI document **EP28-A3C** [ISBN 1-56238-682-4]. CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2010.
15. Okuno T, Selenko V. Plasma fibrinogen determination by automated thrombin time. Amer J Med Tech. 1972; 38: 196-201.
16. Zhang L, Yang J, Zheng X, Fan Q, Zhang Z: Influences of argatroban on five fibrinogen assays. Int J Lab Hematol. 2017 Dec;39(6):641-644. doi: 10.1111/ijlh.12719.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, Ci-Trol, Dade и Data-Fi являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Factor VIII Chromogenic Assay

реагент Factor VIII Chromogenic Assay

FACTOR VIII CHROMOGENIC

C € 0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

FACTOR VIII CHROMOGENIC — это набор реагентов для диагностики in vitro для использования при количественном стандартизированном ВОЗ определении активности фактора свертывания VIII (FVIII) в человеческой плазме с цитратом натрия в качестве вспомогательного средства диагностики и мониторинга врожденного и приобретенного дефицита FVIII у пациентов с нарушениями свертываемости крови и пациентов, подверженных риску возникновения дефицита FVIII, с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных хромогенных методов исследования.

Помимо этого, хромогенный анализ FVIII можно использовать для мониторинга FVIII-заместительной терапии.

Краткое описание и принцип метода

Гемофилия А — это врожденное связанное с FX нарушение свертываемости крови, вызываемое дефицитом фактора VIII (FVIII). Приобретенная гемофилия А FVIII может развиваться из-за наличия FVIII-специфичных ингибиторов. В циркулирующей крови FVIII связан с белком-носителем — фактором фон Виллебранда (ФВ). И FVIII, и ФВ — это белки острой фазы, уровень которых повышается в ответ на воспаление и стресс^{1,2}.

FVIII является частью внутреннего пути свертывания, поэтому в случае дефицита FVIII значение активированного частичного тромбопластинового времени (АПТВ) увеличивается. В отличие от основанного на оценке АПТВ одноэтапного анализа свертывания, хромогенный анализ FVIII состоит из двух этапов: на первом получают Фактор Ха, а на втором измеряют Фактор Ха с использованием специфичного субстрата. Хромогенный анализ представляет собой более стандартизированную процедуру с меньшим влиянием фазы контактной активации, усиления и распространения свертывания³⁻⁵.

Определение активности FVIII в плазме показано в следующих случаях:

- для уточнения причины увеличения АПТВ,
- для диагностики врожденного или приобретенного дефицита факторов,
- для мониторинга FVIII-заместительной терапии.

Реагенты

Примечание: **FACTOR VIII CHROMOGENIC** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции)

для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Хромогенный метод определения фактора VIII FACTOR VIII CHROMOGENIC			
REAGENT FX	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • FX, бычий (восстановленный: ~2 нмоль на флакон) • Буфер. TRIS, pH 8 • Стабилизаторы • Консервант. азид натрия (восстановленный: < 1 г/л) 	2–8 °С При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	37 °С. (восстановленный) 2 ч.; 15–25 °С. (восстановленный) 8 ч. 2–8 °С. (восстановленный) 3 дн.
REAGENT FIX	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • Фактор IXa, бычий (восстановленный: ~0,6 нмоль на флакон) • Тромбин, бычий (восстановленный: ~0,6 нмоль на флакон) • Хлорид кальция (восстановленный: ~0,06 нмоль на флакон) • фосфолипиды (восстановленный: ~0,12 мкмоль на флакон) • Буфер. TRIS, pH 8 • Стабилизаторы • Консервант. азид натрия (восстановленный: < 1 г/л) 	2–8 °С При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	37 °С. (восстановленный) 2 ч.; 15–25 °С. (восстановленный) 8 ч. 2–8 °С. (восстановленный) 3 дн.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
SUBSTRATE	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • $\text{CH}_3\text{OCO-D-CHG-Gly-Arg-pNA.AcOH}$ (субстрат фактора Ха, восстановленный: ~3,4 мкмоль на флакон) • $\text{Na-(2-Нафтилсульфонилглицин)-D,L-амидинофенилаланина}$ пиперидид (α-NAPAP, ингибитор тромбина)⁶ • Стабилизаторы 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	37 °C. (восстановленный) 2 ч.; 15–25 °C. (восстановленный) 8 ч. 2–8 °C. (восстановленный) 3 дн.
SUBSTRATE BUFFER	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> • Буфер. TRIS, EDTA, Хлорид натрия • Консервант. азид натрия (восстановленный: < 1 г/л) 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	37 °C. (после вскрытия) 2 ч.; 15–25 °C. (после вскрытия) 8 ч. 2–8 °C. (после вскрытия) 3 дн.

Признаки негодности: отсутствие вакуума при вскрытии флакона; трудности при восстановлении реагентов; сильная мутность или наличие механических включений в **SUBSTRATE BUFFER**.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



Предупреждение! **FACTOR VIII CHROMOGENIC** **REAGENT FIX**

Опасный ингредиент: Хлорид кальция (≥ 10 до ≤ 25 % [масс./масс.]).

H319: Вызывает серьезное раздражение глаз.

P280: Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P337 + P313:** если раздражение глаз не проходит: получите медицинскую помощь/внимание.

Осторожно!

FACTOR VIII CHROMOGENIC **REAGENT FIX**, **FACTOR VIII CHROMOGENIC** **REAGENT FIX**

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Содержит азид натрия в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию с медным или свинцовым покрытием водоотводных труб, образуя взрывчатые азиды металлов. Во время утилизации смывайте реагенты большим объемом воды, чтобы предотвратить отложение азидов. Утилизация через систему канализации должна соответствовать принятым нормативным требованиям.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Важно! Информацию по подготовке реагентов см. в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях) по анализатору, предоставляемых Siemens Healthineers.

FACTOR VIII CHROMOGENIC REAGENT FX и **FACTOR VIII CHROMOGENIC REAGENT FIX**:

Растворите содержимое флакона, добавив 2,0 мл дистиллированной или деионизированной воды.

FACTOR VIII CHROMOGENIC SUBSTRATE.

Растворите содержимое флакона, добавив 1,0 мл дистиллированной или деионизированной воды.

FACTOR VIII CHROMOGENIC SUBSTRATE BUFFER.

Для использования смешайте 1,0 мл **FACTOR VIII CHROMOGENIC SUBSTRATE** с 10,0 мл

FACTOR VIII CHROMOGENIC SUBSTRATE BUFFER в коричневом контейнере **FACTOR VIII CHROMOGENIC SUBSTRATE**.

Перед использованием вновь осторожно перемешайте реагенты.

Образцы

Смешайте 9 частей свежесобранной крови пациента с 1 частью раствора цитрата натрия 0,11 моль/л (3,2 %) или 0,13 моль/л (3,8 %). Обработайте образец крови на центрифуге при 1 500 × g в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре. Сразу же перенесите плазму в пластиковую пробирку и храните в холодильнике до готовности провести анализ.

Анализ плазмы пациента должен быть проведен не позднее чем через 1 ч. после забора крови; плазма может храниться до 30 дн. при –20 °C. По причине нестабильности FVIII плазму можно разморозить только один раз и выполнить ее анализ не позднее чем через 1 ч.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
B4238-40	Хромогенный метод определения фактора VIII FACTOR VIII CHROMOGENIC
	реагент для определения фактора X FACTOR VIII CHROMOGENIC REAGENT FX 2 × → 2 мл
	реагент для определения фактора IXa FACTOR VIII CHROMOGENIC REAGENT FIX 2 × → 2 мл
	субстратный реагент FACTOR VIII CHROMOGENIC SUBSTRATE 2 × → 1 мл
	останавливающий буфер FACTOR VIII CHROMOGENIC SUBSTRATE BUFFER 2 × 10 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF OTXW17	FACTOR VIII DEFICIENT , Плазма, обедненная фактором свертывания VIII (человеческая)
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд или
REF B4265-37	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer
–	NaCl SOLUTION , изотонический раствор хлорида натрия (0,9 %)
–	Для определения по конечной точке — уксусная кислота 20 % или лимонная кислота 1 моль/л. (Смешайте 200 мл ледяной уксусной кислоты с 800 мл дистиллированной или деионизированной воды или растворите 210 г моногидрата лимонной кислоты в дистиллированной или деионизированной воде и доведите до объема 1 литр.)
–	Пул свежей плазмы (FPP — Fresh plasma pool), или
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма для калибровки
Анализаторы гемостаза ^a , например:	<ul style="list-style-type: none"> • Система Atellica® COAG 360 • Система BCS® XP • Система SYSMEX CA-1500 • Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i • Система SYSMEX CS-2500 • Система SYSMEX CS-5100

^a Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Дополнительные материалы, необходимые для ручного метода

Позиция	Описание
–	Дистиллированная или деионизированная вода
–	Пластиковые пробирки
–	Кюветы для полумикроанализа 1 см
–	Пипетки 0,1 мл, 0,5 мл и 3,0 мл
–	Секундомер
Спектрофотометр	со следующими характеристиками: <ul style="list-style-type: none"> • Длина волны: 405 нм • Длина оптического пути: 1 см • Температура измерений: 25 °C, 30 °C или 37 °C

Процедура анализа

Методика анализа по конечной точке/кинетического

Анализ можно выполнять при температуре 25 °C, 30 °C или 37 °C. Установите длину волны фотометра на 405 нм и ноль относительно 0,9 % NaCl **SOLUTION**.

Разведение образца/калибровочной плазмы

Анализ выполняется при разведении 1:31 образца или калибровочной плазмы. Порядок разведения следующий: смешайте 0,1 мл образца или калибровочной плазмы с 3,0 мл раствора хлорида натрия 0,9 % в пластиковой пробирке.

Добавьте FACTOR VIII CHROMOGENIC SUBSTRATE и FACTOR VIII CHROMOGENIC SUBSTRATE BUFFER . Перемешайте.	0,5 мл
Перемешайте и измерьте значение поглощения света относительно 0,9 %NaCl SOLUTION .	405 нм

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон:

CONTROL | N

Патологический диапазон:

CONTROL | P

При каждой калибровке необходимо анализировать два контроля (один с нормальным и один с патологическим диапазоном) как минимум каждые 3 – 4 ч. каждого рабочего дня. Контроли следует обрабатывать точно так же, как образцы. В каждой лаборатории должен быть принят свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контролей, либо на основе диапазонов, установленных в лаборатории. Обычно этот диапазон составляет от $\pm 2,0$ до $\pm 2,5$ стандартного отклонения (CO) от среднего значения контролей. Если измеренное значение контролей выходит за границы предварительно установленного доверительного интервала, необходимо проверить анализатор гемостаза, реагенты и калибровку. Не создавайте отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Результаты

а) Применение одного коэффициента калибровки (F)

Поскольку кривая калибровки является линейной в пределах от 0 до 100 %, активность FVIII в образце можно рассчитать с помощью известного значения калибровочной плазмы (FPP, **STANDARD PLASMA**).

I. Для кинетических анализов

Активность FVIII в калибровочной плазме в процентах = A
 ΔA/мин калибровочной плазмы = C
 ΔA/мин нулевого стандарта = B
 ΔA/мин образца = S
 Коэффициент калибровки = F

$$\frac{A}{C - B} = F$$

Активность FVIII в неизвестном образце в процентах рассчитывается с помощью следующего уравнения:

$(S - B) \times F$ = активность FVIII в образце в %.

II. Для анализов по конечной точке

Активность FVIII в калибровочной плазме в процентах = A
 Значение поглощения света калибровочной плазмы = C
 Значение поглощения света холостой калибровочной плазмы = C_b
 Значение поглощения света образца = S
 Значение поглощения света холостого образца = S_b
 Значение поглощения света нулевого стандарта = B
 Значение поглощения света холостого нулевого стандарта = B_b
 Коэффициент калибровки = F

$$\frac{A}{(C - C_b) - (B - B_b)} = F$$

Активность FVIII в неизвестном образце в процентах рассчитывается с помощью следующего уравнения:

$[(S - S_b) - (B - B_b)] \times F$ = активность FVIII в образце в процентах.

б) Применение кривой калибровки

I. Для кинетических анализов

Постройте график, нанеся значения активности FVIII в процентах на оси абсцисс и значения поглощения света в минуту, измеренные при 405 нм, на оси ординат. Определите значение активности FVIII в неизвестном образце в процентах по кривой калибровки, найдя точку пересечения $\Delta A/\text{мин}$ с кривой.

II. Для анализов по конечной точке

1. Вычитите значение поглощения света холостой калибровочной плазмы (C_b) из значения поглощения света калибровочной плазмы (C).
2. Вычитите значение поглощения света холостого образца плазмы (S_b) из значения поглощения света образца (S).
3. Вычитите значение поглощения света холостого нулевого стандарта (B_b) из значения поглощения света нулевого стандарта (B).

Постройте график на миллиметровой бумаге, нанеся значения активности FVIII в процентах на оси абсцисс и значения ($C - C_b$) на оси ординат.

Определите значение активности FVIII в неизвестном образце по кривой калибровки, найдя точку пересечения ($S - S_b$) с кривой.

Ограничения методики

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

Уровни FVIII, составляющие от 60 до 168 % от нормы, были определены у 124 предположительно здоровых лиц с помощью **FACTOR VIII CHROMOGENIC** на BCS®/BCS® XP.

Для других анализаторов гемостаза ожидаемые значения составляют от 70 до 150 % от нормы⁷. Может понадобиться принять в лаборатории свой собственный референтный диапазон из-за систематических различий, обусловленных измерительными приборами.

Примечания по методике анализа

- Чувствительность анализа при низком диапазоне FVIII (от 0 до 10 % от нормы) можно повысить, если **FACTOR VIII DEFICIENT** и FPP или **STANDARD PLASMA** использовать в качестве стандартов. Подготовьте 4 стандарта посредством смешивания двух плазм, чтобы получить соответственно концентрации 100 %, 50 %, 25 % и 0 % (только **FACTOR VIII DEFICIENT** (человеческая)). В этом случае оба стандарта и образцы могут быть проанализированы при разведении 1:31.
- Все реагенты, а также пластиковые пробирки необходимо предварительно инкубировать при выбранной температуре. Воспроизводимость является оптимальной, если во время реакции температура измерения не отклоняется от выбранной температуры более чем на 0,2 °C.
- Лимонная кислота 1 моль/л может быть использована вместо уксусной кислоты 20 % при определении методом конечной точки.
- Для забора образцов и измерения рекомендуются пластиковые материалы однократного применения.
- Расчет новой стандартной кривой следует повторять при каждой замене оборудования и использовании новой серии **FACTOR VIII CHROMOGENIC**.

Особые рабочие характеристики

В сравнительном исследовании рабочих характеристик были проанализированы 98 образцов пациентов как с помощью Хромогенный метод определения фактора VIII, так и с помощью коагулометрического анализа с использованием дефицитной плазмы и **ACTIN** (Актин). Был получен коэффициент корреляции 0,96, а уравнение регрессии имело вид: $y = 1,0 \times + 1,0 \%$.

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Точность

Точность анализа в некоторой степени зависит от качества оборудования и опыта лица, выполняющего тест. Следующие показатели точности были получены с помощью кинетического метода при 37 °C.

Образец 1	n	Среднее [%]	CO [%]	KB [%]
Межаналитическая точность	11	118	5	4
Точность в рамках одного анализа	11	124	5	4

Концентрации гепарина до 10 Е/мл не оказывают влияния на Хромогенный метод определения фактора VIII.

Линейность Хромогенный метод определения фактора VIII составляет от 0 до 100 % FVIII⁸.

Образец 2	n	Среднее [%]	CO [%]	KB [%]
Межаналитическая точность	11	25	2,5	10
Точность в рамках одного анализа	11	28	2,6	9

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для **FACTOR VIII DEFICIENT** на основе информации о проверке квалификации в 2019/2020 гг. Общее медианное значение KB % для воспроизводимости составило 10 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

FACTOR VIII CHROMOGENIC может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 5 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

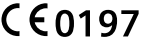
Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

Библиография

1. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. Lancet. 2003;361:1801-9.
2. Franchini M, Mannucci PM. Acquired haemophilia A: A 2013 update. Thromb Haemost. 2013;110:1114-20.
3. Adcock DM, Strandberg K, Shima M, et al. Advantages, disadvantages and optimization of one-stage and chromogenic factor activity assays in haemophilia A and B. Int J Lab Hematol. 2018;40:621-629.
4. Castellone DD, Adcock DM. Factor VIII Activity and Inhibitor Assays in the Diagnosis and Treatment of Hemophilia A. Semin Thromb Hemost. 2017;43:320-30.
5. Bowyer AE, Duncan EM, Antovic JP. Role of chromogenic assays in haemophilia A and B diagnosis. Haemophilia 2018; 24:578-583.
6. Svendsen L, Brogli M, Lindeberg G, Stocker K. Differentiation of thrombin- and factor Xa-related amidolytic activity in plasma by means of a synthetic thrombin inhibitor. Thromb Res. 1984; 34: 457-62.
7. Fickenscher K. Analysis of individual coagulation factors. In: Thomas L, editor. Clinical Laboratory Diagnostics. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998: 607-9.
8. Tran TH, Zuehlke U, Hauert J, et al. Influence of heparin on factor VIII (FVIII) assay. Thromb Haemost. 1987; 58: 341 (Abstract).

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Actin, Atellica, BCS и Dade являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2009–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Protein S Ac

реагент Protein S Ac

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

Протеин S Ак — это реагент для диагностики *in vitro* для количественного стандартизированного ВОЗ определения активности протеина S в человеческой плазме с цитратом натрия, выступающий в качестве вспомогательного средства диагностики врожденного или приобретенного дефицита протеина S у пациентов, которые подвержены риску возникновения дефицита протеина S или у которых предполагается такой дефицит, с помощью автоматических коагулометрических методов исследования.

Резюме и разъяснение

Протеин S — витамин K-зависимый протеин плазмы, который играет базовую роль в регуляции процессов тромбоза и гемостаза. Протеин S действует как неферментный кофактор двух основных естественных антикоагулянтов¹:

- Кофактор активированного протеина C (APC — activated protein C): в присутствии кальция протеин S образует с APC комплекс, который прилипает к фосфолипидным поверхностям и ускоряет катализируемую APC протеолитическую инактивацию Фактор Va и Фактор VIIIa.
- Кофактор ингибитора пути тканевого фактора (TFPI — tissue factor pathway inhibitor): протеин S ускоряет образование комплекса «Фактор Ха — TFPI» и последующее ингибирование комплекса «TF — Фактор VIIa».

Приблизительно 60 % циркулирующего протеина S нековалентно связывается с C4b-связывающим белком (C4BP), регулятором классического пути активации комплемента. Оставшиеся прибл. 40 % от общей доли протеина S, то есть свободный протеин S, представляют физиологически активную форму².

Врожденный дефицит протеина S связан с повышенным риском образования тромбозов вен. Он обнаруживается у 2 % всех пациентов с тромбозом вен, и его имеют до 7,6 % пациентов моложе 70 лет с тромбозом. Частота развития тромбоза вен у людей с дефицитом протеина S, члены семьи которых также имели симптомы, была в 5 – 11,5 раз выше, чем у тех, чьи родственники не имели симптомов. В общей популяции риск повышался примерно в 2 раза³.

Врожденный дефицит протеина S классифицируется по трем типам²:

- тип I характеризуется сокращением как общего уровня, так и уровня свободного протеина S (количественный дефект);
- тип II встречается редко и характеризуется пониженной активностью протеина S, но нормальным общим уровнем и уровнем свободного протеина S (качественный дефект);
- тип III характеризуется нормальным общим уровнем протеина S, но недостаточным уровнем свободного протеина S (дефект распределения).

Приобретенный дефицит, проявляющийся в сниженном уровне свободного протеина S, может быть обусловлен несколькими механизмами⁴:

- повышенным потреблением (тромбоз, хирургическое вмешательство, ДВС),
- сниженным синтезом (заболевания печени, дефицит витамина К, терапия антагонистами витамина К, новорожденные),
- перераспределением связанного в комплекс протеина S (воспаление, острофазовая реакция, прием пероральных контрацептивов, заместительная терапия эстрогенами, беременность).

Анализ активности протеина S чувствителен в отношении всех количественных и качественных дефектов протеина S⁴.

Принципы выполнения процедуры

Протеин Са протеолитически расщепляет Фактор Va, который образуется в ходе активации каскада коагуляции с помощью RVV (Яд гадюки Рассела). В этой реакции протеин S действует как кофактор, что ускоряет реакцию. В результате время свертывания крови возрастает пропорционально активности протеина S в образце. Добавление дефицитной плазмы гарантирует, что в испытуемой смеси будет достаточное количество фибриногена, FV и других необходимых факторов свертывания крови.

Коагуляция вызывается определенным уровнем фактора FX в FX-активаторе RVV. Фактор Ха образует тромбин из протромбина под действием оставшегося Фактор Va. В конечном счете образовавшийся тромбин превращает фибриноген в фибрин.

Время свертывания крови можно определить механически, оптически или другими способами.

Реагенты

Примечание: Протеин S Ак можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Протеин S Ак			
DEFICIENT	<p>Лиофилизированный реагент, содержащий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • плазма крови человека, цитратная, с не поддающейся измерению остаточной активностью белок S 	<p>2–8 °C</p> <p>При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.</p>	<p>15–25 °C: восстановленный, 8 ч.^a;</p> <p>≤ –18 °C: восстановленный, 2 мес.^a</p>

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
REAGENT	<p>Лиофилизированный реагент, содержащий:</p> <ul style="list-style-type: none"> человеческий протеин С, активированный Хлорид кальция Консервант: <ul style="list-style-type: none"> реакционная масса 5-хлоро-2-метил-2Н-изотиазол-3-он / 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1) (восстановленный: 5,1 мг/л) 	<p>2–8 °С</p> <p>При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.</p>	<p>15–25 °С: восстановленный, 8 ч.^а;</p> <p>2–8 °С: восстановленный, 2 дн.^а;</p> <p>≤ –18 °С: восстановленный, 2 мес.^а</p>
ACTIVATOR	<p>Лиофилизированный реагент, содержащий:</p> <ul style="list-style-type: none"> соевый лецитин (восстановленный: ~0,05 г/л) Яд гадюки Рассела (восстановленный: <1 мг/л) Консервант: <ul style="list-style-type: none"> азид натрия (восстановленный: 0,5 г/л) 	<p>2–8 °С</p> <p>При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.</p>	<p>37 °С: восстановленный, 4 ч.^а;</p> <p>15–25 °С: восстановленный, 8 ч.^а;</p> <p>2–8 °С: восстановленный, 2 дн.^а;</p> <p>≤ –18 °С: восстановленный, 2 мес.^а</p>

^а закрытый флакон

Protein S Ac **DEFICIENT**. В плазме также отсутствует C4bBP.

Protein S Ac **ACTIVATOR**. Полученный из яда гадюки Расселла (*Vipera russelli*), с добавлением фосфолипидов.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



Предупреждение! Protein S Ac **REAGENT**

Опасный ингредиент: реакционная масса 5-хлоро-2-метил-2Н-изотиазол-3-он / 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1) (0,0118 % [масс./масс.]).

H317: Может вызывать аллергическую кожную реакцию. **H412:** Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.

P261: Избегать вдыхания пыли. **P280:** Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P273:** Не допускать попадания в окружающую среду. **P302 + P352:** ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом. **P333 + P313:** Если происходит раздражение кожи или появление сыпи: Обратиться к врачу. **P362 + P364:** Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием. **P501:** Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями.



Предупреждение! Protein S Ак **ACTIVATOR**

Опасный ингредиент: азид натрия (1,12 % [масс./масс.]).

H312: Вредно при попадании на кожу. **H412:** Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.

P280: Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P273:** Не допускать попадания в окружающую среду. **P312:** Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту в случае плохого самочувствия. **P501:** Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями.



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Protein S Ак **DEFICIENT**, Protein S Ак **REAGENT**

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике in vitro Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

Protein S Ак **REAGENT**, Protein S Ак **ACTIVATOR**

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Содержит азид натрия в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию с медным или свинцовым покрытием водоотводных труб, образуя взрывчатые азиды металлов. Во время утилизации смывайте реагенты большим объемом воды, чтобы предотвратить отложение азидов. Утилизация через систему канализации должна соответствовать принятым нормативным требованиям.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Protein S Ак **DEFICIENT**. Растворите в указанном количестве дистиллированной воды и инкубируйте при температуре от 15 до 25 °C в течение 60 мин.

Protein S Ак **REAGENT**. Растворите в указанном количестве дистиллированной воды и инкубируйте при температуре от 15 до 25 °C в течение 60 мин.

Protein S Ак **ACTIVATOR**. Растворите в указанном количестве дистиллированной воды и инкубируйте при температуре 37 °C в течение 60 мин. на водяной бане; аккуратно перемешайте перед использованием.

Взятие образца и обращение с ним

Забор образца

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия 0,11 моль/л (3,2 %) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены. Сразу же обработайте на центрифуге при не менее 1 500 × g в течение как минимум 10 мин. **Извлекайте плазму осторожно, следя за тем, чтобы в нее не попали тромбоциты.** Если образец будет заморожен, повторно обработайте на центрифуге и **быстро** заморозьте собранную плазму в хорошо закрытом пластиковом контейнере.

Хранение образца

Стабильность образцов:

$\leq -18\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 мес.

15 до $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 4 ч.

Плазма, которая хранится при температуре $\leq -18\text{ }^{\circ}\text{C}$, должна быть разморожена в течение 10 мин. при температуре $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, после чего анализ должен быть выполнен в течение 4 ч.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OPAP03	Протеин S Ак
	Протеин S Ак дефицитная плазма 6 × → 1 мл Протеин S Ак DEFICIENT
	Протеин S Ак реагент APC 2 × → 2 мл Протеин S Ак REAGENT
	Протеин S Ак начальный реагент 2 × → 5 мл Протеин S Ак ACTIVATOR

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
REF OQUB19	Очиститель SCS (Только на системе BCS® XP)
Анализаторы гемостаза ^b , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система Atellica® COAG 360 Система BCS® XP Система SYSMEX CA-1500 Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100

^b Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон:

CONTROL N

Патологический диапазон:

CONTROL P

Материал контроля качества двух уровней (нормальный и патологический диапазоны) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые восемь часов каждый день, когда выполняются анализы. Контроли следует обрабатывать точно так же, как образцы. В каждой лаборатории должен быть принят свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контролей, либо на основе диапазона, установленного в лаборатории. Если значение контролей выходит за границы такого предварительно заданного диапазона, нужно проверить реагент, кривую калибровки и анализатор гемостаза. Не создавайте отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Результаты

Результаты получены с использованием референсной кривой, предварительно созданной методом серийных разведений **STANDARD PLASMA** с помощью Protein S Ак **DEFICIENT**. После определения референсной кривой следует немедленно провести анализ образцов. Необходимо принять меры и удостовериться в том, что условия определения референсных кривых и выполнения последующих измерений (например, температуры реагентов) одинаковы.

Ограничения

Прецизионность анализа в значительной степени зависит от точности пипетирования, особенно при небольшом объеме образца.

У глубокозамороженных образцов может быть снижена степень восстановления протеина S в случае, если тромбоциты и лейкоциты не были тщательно отделены при удалении плазмы.

Перед заморозкой образцов их следует повторно обработать на центрифуге.

Прямые ингибиторы тромбина и прямые ингибиторы Ха возможно, но не обязательно могут приводить к ложно завышенному значению активности протеина S². Антагонисты витамина K (VKA) приводят к снижению активности протеина S².

Активность гепарина до 3 Е/мл (UFH и LMWH) не влияет на результаты анализа.

Наличие мутации FV на сайте расщепления протеина Са может привести к снижению восстановления протеина S⁵.

Антифосфолипидные антитела (например, волчаночный антикоагулянт) могут привести к повышению⁶ или снижению⁷ активности протеина S по результатам анализов.

Активность FVIII до 400 % влияния не оказывает.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются.

Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

В исследовании образцов предположительно здоровых испытуемых (n = 218) с использованием системы SYSMEX CA-1500 были получены следующие данные (5 до 95-й процентиль):

от 60 до > 130 %, медиана: 95 % (мужчины: от 75 до > 130 %, медиана: 104 %; женщины, не принимающие пероральные контрацептивы: от 59 до 118 %, медиана: 90 %; женщины, принимающие пероральные контрацептивы: от 52 до 118 %, медиана: 81 %).

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений для SYSMEX CA-1500 составляет от 10 до 140 % от нормы.

Диапазон измерения зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Специфичность

Выявленный анализом функционально активный протеин S.

Точность

Для нормальных образцов плазмы, проанализированных с помощью системы SYSMEX CA-1500, полученные коэффициенты вариации находились в диапазоне от 3,6 % до 5,1 % в серии измерений и от 2,0 % до 4,1 % в разные дни измерений. Общая прецизионность находилась в диапазоне от 4,6 до 5,5 %.

Для патологически дефицитных образцов плазмы, проанализированных с помощью системы SYSMEX CA-1500, полученные коэффициенты вариации находились в диапазоне от 4,7 % до 9,2 % в серии измерений и от 1,9 % до 7,7 % от д. ко д. Общая прецизионность находилась в диапазоне от 4,8 до 11,6 %.

Другие результаты по отдельным анализаторам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях). Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для анализа на протеин S с помощью протеина S Ак на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2020 г. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 15 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

Анализ Протеин S Ак сравнивали с коммерчески доступным анализом на протеин S путем оценки 239 образцов плазмы.

Полученный коэффициент корреляции составлял $r = 0,92$, точка пересечения с осью y — 1,53 % от нормы, угловой коэффициент — 0,96.

Значения, приведенные как отдельные рабочие характеристики анализа, представляют собой типичные результаты. Их не следует считать спецификациями для анализа Протеин S Ак.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

Протеин S Ак может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 5 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

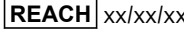
Источники

1. Dahlbäck B. Novel insights into the regulation of coagulation by factor V isoforms, tissue factor pathway inhibitor, and protein S. J Thromb Haemost. 2017;15:1241-1250.
2. Marlar RA, Gausman JN, Tsuda H, et al. Recommendations for clinical laboratory testing for protein S deficiency: communication from the SSC committee plasma coagulation inhibitors of the ISTH. J Thromb Haemost. 2021;19(01):68–74.

3. Van Cott EM, Ledford-Kraemer M, Meijer P, et al. Protein S assays: an analysis of North American Specialized Coagulation Laboratory Association proficiency testing. Am J Clin Pathol 2005;123(5):778-85.
4. Marlar RA, Gausman JN. Protein S abnormalities: a diagnostic nightmare. Am J Hematol. 2011;86:418-21.
5. Faioni EM, Boyer-Neumann C, Franchi F, et al. Another protein S functional assay is sensitive to resistance to activated protein C. Thromb Haemost. 1994; 72: 648.
6. Lawrie AS, Lloyd ME, Mohamed F, et al. Assay of protein S in systemic lupus erythematosus. Blood Coagul Fibrinolysis. 1995; 6: 322-4.
7. Rossi E, Gatti L, Guarneri D, et al. Functional protein S in women with lupus anticoagulant inhibitor. Thromb Res. 1992; 65: 253-62.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica и BCS являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

ProC® Ac R

реагент ProC Ac R

C €0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

Тестовый набор Ac R — это реагент для диагностики *in vitro* для количественного определения резистентности к активированному протеину С (APCR — activated protein C resistance) с использованием яда гадюки Рассела в человеческой плазме с цитратом натрия, выступающий в качестве вспомогательного средства диагностики врожденной мутации фактора V Лейдена (FVL) и скрининга на ее наличие у пациентов с тромбозмболическими заболеваниями или пациентов, подверженных риску APCR, с помощью автоматических коагулометрических методов исследования.

Для тестирования на APCR международный референтный препарат или метод недоступен.

Резюме и разъяснение

Резистентность к активированному протеину С (APCR) связана с точечной мутацией гена фактора V. Эта мутация фактора V Лейдена (FVL) приводит к замене аминокислоты аргинина (R) на глутамин (Q) в позиции 506 в протеине фактора V¹⁻³. Мутация FVL свидетельствует об инактивации фактора Va с помощью APC, вызывающей гиперкоагуляционные, тромботические состояния.

Среди представителей европеоидной расы гетерозиготная форма наблюдается у 5 % общей популяции, в других этнических группах она распространена меньше или встречается совсем редко. Гомозиготность FVL встречается примерно у 1 из 5 000 представителей европеоидной расы. При гетерозиготной форме FVL риск тромбоза вен повышается в 3–7 раз, а при гомозиготной — в 80 раз. Наличие FVL является наиболее частой причиной наследственной тромбофилии и встречается приблизительно у 20 % всех пациентов, у которых произошел первый эпизод тромбоза, и в 50 % случаев наследственного тромбоза³.

Анализ на APCR позволяет определить «резистентность» Фактор Va к инактивации его прокоагулянтной функции после добавления активированного протеина С (APC — activated protein C) к образцу пациента в случае наличия FVL; рассчитывается отношение времени свертывания при добавлении APC и без него. Метод с использованием яда гадюки Рассела отличается от методов определения APCR, основанных на АРТТ, тем, что на него не влияют повышенные концентрации фактора FVIII и факторы FIX, FXI и FXII⁴.

Анализ также позволяет выявлять приобретенную APC-резистентность у пациентов с впервые диагностированной и имеющей клинические симптомы множественной миеломой — формой рака крови, которая может быть связана с повышенным риском венозной тромбозмболии⁵.

Наличие ингибитора гепарина в реагенте ProC APC позволяет проводить анализ на APCR у пациентов, получающих терапию гепарином.

Принцип метода

Тест Тестовый набор Ac R основан на активации эндогенного протеина С путем инкубации плазмы с ядом южного медноголового щитомордника *Agkistrodon contortrix contortrix*. Затем в плазме выполняется тест на определение «времени свертывания под действием разведенного яда гадюки Рассела» (DRVVT — dilute Russell's Viper Venom Time, активатор змеиного яда для фактора FX). DRVVT чувствителен к изменениям концентрации активированного протеина С. У здоровых людей активация протеина С удлиняет время свертывания в два-три раза по сравнению с плазмой без активатора. У лиц с фактором V (Лейден) активация протеина С ядом вызывает лишь незначительное удлинение (обычно менее чем в 1,5 раза по сравнению с плазмой без активатора). Для того чтобы свести к минимуму влияние других показателей свертываемости, необходимо определить отношение времени свертывания, полученного с активацией и без активации протеина С.

Резистентность к активированному протеину С может также вызываться другими мутациями гена фактора FV [например, FV (Кембридж) и FV (Гонконг)].

Реагенты

Примечание: Тестовый набор Ac R можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Тестовый набор Ac R			
REAGENT	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • богатый фосфолипидами разведенный яд гадюки Рассела (восстановленный: < 1 мг/л) • соевый лецитин (восстановленный: < 10 г/л) • Формиат кальция • Ингибитор гепарина (восстановленный: < 0,5 г/л) • Консервант: <ul style="list-style-type: none"> • азид натрия (восстановленный: < 1 г/л) 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: восстановленный, 2 нед. ^a ; 20–25 °C: восстановленный, 12 дн. ^a ; 37 °C: восстановленный, 6 ч. ^a ; –20 °C: восстановленный, 2 нед. ^a Не замораживать повторно!
ACTIVATOR	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • экстракт яда змеи Agkistrodon contortrix (восстановленный: < 0,1 г/л) • буферные растворы/стабилизаторы • Консервант: <ul style="list-style-type: none"> • азид натрия (восстановленный: < 1 г/л) 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: восстановленный, 2 нед. ^a ; 20–25 °C: восстановленный, 12 дн. ^a ; 37 °C: восстановленный, 6 ч. ^a ; –20 °C: восстановленный, 2 нед. ^a Не замораживать повторно!

^a закрытый флакон

Признаки истечения срока годности:

Если при вскрытии флакона **REAGENT** отсутствуют признаки вакуума и/или **REAGENT** не кажется сухим, его следует вернуть в Siemens Healthineers. Если восстановленные продукты имеют явные признаки наличия частиц или загрязнения или они не полностью растворяются в течение 15 мин. при добавлении дистиллированной или деионизированной воды, обратитесь в Siemens Healthineers или к дистрибьютору.

После восстановления допускается лишь один цикл заморозки-разморозки!

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).

**Опасность! ProC Ac R [REAGENT]**

Опасный ингредиент: Формиат кальция (8,50 % [масс./масс.]), азид натрия (0,527 % [масс./масс.]), Цетримония бромид (0,130 % [масс./масс.]).

H318: Вызывает серьезные повреждения глаз. **H412:** Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.

P280: Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P273:** Не допускать попадания в окружающую среду. **P305 + P351 + P338:** ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. **P310:** Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. **P501:** Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями.

ProC Ac R [ACTIVATOR]

Опасный ингредиент: экстракт яда змеи Agkistrodon contortrix.
Может вызвать аллергическую реакцию.

Осторожно!**ProC Ac R [REAGENT], ProC Ac R [ACTIVATOR]**

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Содержит азид натрия в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию с медным или свинцовым покрытием водоотводных труб, образуя взрывчатые азиды металлов. Во время утилизации смывайте реагенты большим объемом воды, чтобы предотвратить отложение азидов. Утилизация через систему канализации должна соответствовать принятым нормативным требованиям.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

- Растворите ProC Ac R [ACTIVATOR] в 2,0 мл дистиллированной или деионизированной воды без консервантов. Восстановленный продукт должен иметь вид прозрачного бледно-желтого раствора без видимых частиц.
- Растворите ProC Ac R [REAGENT] в 4,0 мл дистиллированной или деионизированной воды без консервантов. Восстановленный продукт должен иметь вид полупрозрачного бледного раствора без видимых частиц.
- Осторожно переверните, чтобы перемешать. **Не встряхивайте!**
- Инкубируйте в течение 10 мин. при комнатной температуре (от 15 до 25 °C) перед использованием.
- Вновь осторожно перемешайте реагенты перед использованием.

Отбор и подготовка образцов**Забор образца**

Важно! Всю плазму следует рассматривать как потенциальный источник заражения.

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия 0,11 моль/л (3,2 %) с 9 частями свежесобранной венозной крови, не допуская образования пены. Как можно скорее обработайте образец крови на центрифуге при 1 500 × g в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре. При отделении плазмы также проявляйте осторожность, чтобы не затронуть тромбоциты при пипетировании. Если образец нужно будет заморозить, вновь обработайте отделенную плазму на центрифуге и немедленно заморозьте. Общие рекомендации о подготовке и хранении образцов см. в документе CLSI H21-A5³.

Хранение образца

Стабильность образцов:

при температуре от 2 до 8 °C

при температуре –30 °C

4 ч. (свежая плазма)

6 мес. (если тромбоциты удаляются путем двойного центрифугирования перед замораживанием)

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OPBC03	ProC® Ac R/ Тестовый набор Ac R
	ProC® Ac R PR3V Reagent/ 5 × → 4 мл Тестовый набор Ac R реагент PR3V Тестовый набор Ac R REAGENT
	ProC® Ac R Activator Reagent/ 5 × → 2 мл Тестовый набор Ac R активирующий реагент Тестовый набор Ac R ACTIVATOR

Достаточно для выполнения 100 анализов свертывания вручную (100 тестов с активатором и 100 тестов без активатора).

Примечание: количество тестов, полученных с помощью конкретного анализатора гемостаза, может отличаться.

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF OQKE17	ProC CONTROL , контрольная плазма ProC®
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд или
REF B4265-37	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer для использования в системах SYSMEX CA* или
–	Физиологический раствор (0,15 м хлорида натрия) для использования с анализатором гемостаза BCS®
–	Для сбора крови используйте цитрат натрия (0,11 М или 3,2 %)
–	Дистиллированная или деионизированная вода без консервантов
–	Пластиковые пробирки
–	Пипетки для точного отмеривания 100 мкл, 2,0 мл и 4,0 мл
–	Водяная баня, поддерживаемая при 37 °C
–	Таймер или секундомер
Анализаторы гемостаза ^b , например:	<ul style="list-style-type: none"> • Система Atellica® COAG 360 • Система BCS® XP • Система SYSMEX CA-1500 • Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i • Система SYSMEX CS-2500 • Система SYSMEX CS-5100

^b Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям

РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Процедура анализа

Вручную:

Тест с активатором:

1. Предварительно нагрейте достаточное количество ProC Ac R **REAGENT** (0,1 мл на тест) до 37 ± 1 °C в резервуаре для реагента.
2. Внесите 0,1 мл исследуемой плазмы в пробирку.
3. Добавьте 0,1 мл ProC Ac R **ACTIVATOR** к исследуемой плазме и инкубируйте в течение ровно 5 мин. при температуре 37 ± 1 °C.
4. Добавьте 0,1 мл ProC Ac R **REAGENT**, предварительно нагретого до температуры 37 ± 1 °C, сразу же запустите секундомер и определите время свертывания крови.
5. Повторите измерение, выполнив определение дважды, и внесите в отчет результат в виде среднего значения двух определений.

Тест без активатора:

1. Предварительно нагрейте достаточное количество ProC Ac R **REAGENT**, 0,1 мл для теста, до 37 ± 1 °C в резервуаре для реагента.
2. Внесите 0,1 мл исследуемой плазмы в пробирку.
3. Добавьте 0,1 мл **физиологического раствора** к исследуемой плазме и инкубируйте в течение ровно 5 мин. при температуре 37 ± 1 °C.
4. Добавьте 0,1 мл ProC Ac R **REAGENT**, предварительно нагретого до температуры 37 ± 1 °C, сразу же запустите секундомер и определите время свертывания крови.
5. Повторите измерение, выполнив определение дважды, и внесите в отчет результат в виде среднего значения двух определений.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон:

CONTROL N

Патологический диапазон:

ProC **CONTROL**

Необходимо анализировать два контроля [один отрицательный к FV (Лейден) и один положительный к FV (Лейден)] при выполнении каждой серии тестов. Нормальная контрольная плазма может быть получена с помощью пула свежееотобранной нормальной плазмы, все образцы которой проверены на наличие мутаций фактора V Лейдена и признаны отрицательными. Пулирование плазмы должно выполняться в день забора; для дальнейшего использования пулированную плазму следует заморозить в небольших аликвотах. Положительный контроль может быть приготовлен из аликвот пациентов с подтвержденным положительным результатом на наличие фактора V Лейдена.

Плазма должна быть заморожена при температуре -70 °C для использования.

Контроли следует подготавливать и обрабатывать так же, как образцы.

Для каждой контрольной плазмы должны быть установлены допустимые пределы путем выполнения исследований точности в соответствии с руководством CLSI. В каждой лаборатории должен быть принят свой собственный диапазон контроля качества для обоих контролей либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контролей, либо на основе значений, полученных для контролей в лаборатории с помощью каждого лота тестового набора Тестовый набор Ac R. Обычно он составляет до $\pm 2,5$ стандартного отклонения от среднего значения контролей.

Если измеренные значения контролей выходят за пределы предварительно установленного контрольного диапазона, не создавайте отчет с результатами анализа пациента, пока проблема не выяснена, не устранена и не зарегистрирована. Определите, какая из частей системы (анализатор/реагент/контроль) не функционирует должным образом и примите меры к исправлению. После принятия корректирующих мер и их документального оформления в соответствии с *надлежащей лабораторной практикой (НЛП)* повторно проанализируйте контроли. Если теперь контроли не выходят за пределы доверительного диапазона, можно анализировать образцы пациентов и вносить результаты в отчет.

Результаты

Результаты должны быть выражены в виде отношения:

$$\text{Отношение теста Тестовый набор Ac R} = \frac{\text{Время свертывания PR3V с активатором}}{\text{Время свертывания PR3V с физиологическим раствором или CA SYSTEM BUFFER}}$$

Рассматриваемые результаты теста Тестовый набор Ac R на пулированной нормальной плазме с активирующим реагентом должны быть в 2 – 3 раза выше, чем результаты на пулированной нормальной плазме без активирующего реагента (см. раздел «Ожидаемые значения», стр. 8).

Ограничения методики

Тесты Тестовый набор Ac R выполнялись с образцами от пациентов, стабилизированных путем пероральной антикоагулянтной терапии, пациентов, получавших терапию антагонистами витамина К, гепарином или низкомолекулярным гепарином, а также пациентов, получавших терапию волчаночными антикоагулянтами.

Образцы, взятые у таких пациентов, могут показывать значительно большее время свертывания по сравнению с образцами, взятыми у здоровых людей. Однако, так как время свертывания с физиологическим раствором или CA SYSTEM BUFFER также повышено, отношение, полученное при определении времени свертывания с активатором или без него, остается надежным показателем и его диагностическая значимость сохраняется. В зависимости от используемого оборудования при анализе образцов пациентов, которые проходят пероральную антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К и у которых уровни протеина С ниже 50 %, могут быть получены более низкие значения отношения теста на фактор V Лейдена.

Для нефракционированного и низкомолекулярного гепарина надежность отношения была продемонстрирована при их уровне до 1,0 МЕ/мл и 0,4 МЕ/мл соответственно. Терапевтические дозы гирудина или иных прямых ингибиторов тромбина и FXa могут повышать время свертывания^{7,8} и влиять на результаты, выраженные в виде отношения.

Антибактериальные препараты из группы липогликопептидов (такие как оритаваксин) могут оказывать мешающее влияние на анализы на время свертывания под действием разведенного яда гадюки Рассела (DRVVT). Было продемонстрировано, что оритаваксин повышает время свертывания под действием разведенного яда гадюки Рассела (DRVVT) в течение до 72 ч. после его применения.⁹

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственностью, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются.

Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Искажения результатов анализа

Иктерические, липемические и гемолитические образцы, а также образцы с низким гематокритом не должны использоваться в этом тесте, поскольку это может привести к получению некорректных результатов (дальнейшее разъяснение см. в документе CLSI H21-A5⁶). Низкая активность факторов FVII, FVIII, FIX и FXII не влияет на результаты теста Тестовый набор Ac R. Активность факторов FII и FV, превышающая 10 %, и фактора FX, превышающая 20 %, также не влияет на результаты теста. В начале пероральной антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К, то есть перед стабилизацией, отношение, полученное с помощью теста Тестовый набор Ac R, может быть слишком низким. То же самое относится к концентрациям протеина С ниже 50 %.

Применение анестезирующего лекарственного средства — пропофола (Диприван, 2,6-диизопропилфенол, № CAS 2078-54-8) может привести к получению ложно заниженных значений времени свертывания при количественном определении активатора, что может стать причиной получения отношений ниже установленного предела (ложноположительные результаты).⁷

Ожидаемые значения

Референтные интервалы в разных лабораториях различаются и зависят от популяции пациентов, используемых методик, методов, оборудования и лотов реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные референтные интервалы или проверить их в случае изменения одной или более из перечисленных переменных.

В целом отношения теста, не превышающие 1,5, указывают на вариант фактора V (Лейден). В результате исследования с использованием системы BCS®, систем SYSMEX CA-7000 и SYSMEX CA-1500 было определено пороговое значение 1,8 для этих применений анализа.

Отношения теста в диапазоне от 1,5 до 2,1 могут указывать на низкие концентрации протеина C, и в таких случаях требуются дальнейшие исследования. Такие исследования могут включать в себя специальные тесты для определения протеина C и ДНК-тесты.

Образцы с положительными или сомнительными результатами должны быть подтверждены генетическим анализом.

Отдельные рабочие характеристики

Диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность

Тест Тестовый набор Ac R был валидирован на анализаторе Stago STA в сравнении с анализом ДНК, и с помощью ROC-анализа было установлено пороговое значение, равное 1,57.

Исследование по клинической оценке выполняли в трех независимых исследовательских центрах с целью оценить возможность выявления мутации фактора V (Q506) при выполнении теста Тестовый набор Ac R. Тест Тестовый набор Ac R сравнивали с тестом на резистентность фактора V COATEST APC и анализом ДНК, используя в общей сложности 164 образца (82 образца от здоровых людей и 82 от людей с положительным результатом на наличие фактора V (Лейден)) от пациентов в возрасте от 2 до 87 лет. Данная выборка включала пациентов со следующими клиническими состояниями: не получавших терапию (49), с тромбозом глубоких вен (ТГВ)/эмболией легочной артерии (ТЭЛА) или другими тромботическими состояниями (58), получавших пероральную антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К (36), получавших терапию гепарином/низкомолекулярным (LMW — low-molecular-weight) гепарином (21), получавших терапию волчаночными антикоагулянтами (12) и участвующих в исследованиях наследственных заболеваний (39). 163 из 164 пациентов были правильно идентифицированы с использованием порогового значения 1,57 во всех центрах, при этом чувствительность анализа составила 100 % (доверительный интервал: от 95,6 до 100 %), а специфичность — 98,8 % (доверительный интервал: от 93,4 до 99,8 %) относительно анализа ДНК. Валидация была выполнена на Stago STA, Organon Teknika MDA 180 и с помощью метода ручного наклона пробирки.

При дополнительной клинической оценке теста Тестовый набор Ac R с использованием системы BCS®, систем SYSMEX CA-7000 и SYSMEX CA-1500 пороговое значение путем ROC-анализа было определено как 1,8. Пациенты, проходящие пероральную антикоагулянтную (ОАК — oral anticoagulant) терапию антагонистами витамина К, были исключены из этого исследования. Для этих применений анализов были оценены диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность. Были проанализированы как минимум 198 свежих или замороженных образцов от неотобранных здоровых добровольцев — доноров крови с отрицательными результатами на наличие фактора V (Лейден), подтвержденными с помощью ПЦР, и от пациентов с различными заболеваниями с положительными результатами на наличие фактора V (Лейден), подтвержденными с помощью ПЦР. Результаты см. в таблице 1.

	n	Пороговое значение	Специфичность [%] [%]	Чувствительность [%]	NPV [%]	PPV [%]
SYSMEX CA-1500	198	1,8	97,2	98,9	99	96,8
SYSMEX CA-7000	214	1,8	98,0	99,1	99	98,2
BCS®	231	1,8	98,1	99,2	99	98,4

Таблица 1: Результаты исследования на диагностическую чувствительность и диагностическую специфичность для теста ProC® Ac R

Применения теста Тестовый набор Ac R с использованием системы BCS®, систем SYSMEX CA-7000 и SYSMEX CA-1500 сравнивали с тестом резистентности фактора V COATEST APC на ACL 9000. Были проанализированы в общей сложности 139 свежих или замороженных образцов от неотобранных здоровых добровольцев — доноров крови с отрицательными результатами на наличие фактора V (Лейден), подтвержденными с помощью ПЦР, и от пациентов с различными заболеваниями с положительными результатами на наличие фактора V (Лейден), подтвержденными с помощью ПЦР. 138 из 139 образцов были правильно идентифицированы с помощью тестового набора Тестовый набор Ac R с использованием системы BCS®, системы SYSMEX CA-7000 и теста резистентности фактора V COATEST APC на ACL 9000. 137 из 139 образцов были правильно идентифицированы с помощью тестового набора Тестовый набор Ac R с использованием системы SYSMEX CA-1500.

Примечание: чувствительность и специфичность теста Тестовый набор Ac R для проверки APC-резистентности у лиц с отсутствием FV (Лейден) не установлена.

Примечание: вследствие различий в выборках образцов, методиках забора образцов и технологиях, используемых в анализаторах, каждая лаборатория должна установить собственные пороговые значения.

Диапазон измерений

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Точность

Максимальная внутрисерийная точность (коэффициент вариации внутри отдельных анализов) составила 1,9 %. Максимальная общая точность (коэффициент вариации) составила 8,9 % по результатам исследований в двух центрах, выполнявшихся на двух анализаторах и двумя операторами с использованием трех видов образцов плазмы, анализировавшихся дважды в день в течение 20 дн. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для Тестовый набор Ac R на основе информации о проверке квалификации в 2019/2020 гг. Общее медианное значение KB % для воспроизводимости составило < 6 % (действительно для образцов с нормализованным отношением ниже 2,0), в том числе для факторов изменчивости, связанной с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

Тестовый набор Ac R может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие

инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 5 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

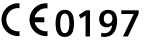
Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

Библиография

1. Campello E, Spiezia L, Simioni P. Diagnosis and management of factor V Leiden. *Expert Rev Hematol* 2016;9(12):1139-1149.
2. Dahlbäck B. Pro- and anticoagulant properties of factor V in pathogenesis of thrombosis and bleeding disorders. *Int J Lab Hematol.* 2016; 38 Suppl 1:4-11.
3. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *Am J Hematol.* 2016; 91(1):46-9.
4. Kadauke S, Khor B, Van Cott EM. Activated protein C resistance testing for factor V Leiden. *Am J Hematol* 2014;89(12):1147-50.
5. Jimenez-Zepeda VH, Dominguez VJ. Acquired activated protein C resistance and thrombosis in multiple myeloma patients. *Thromb J* 2006;4:11.
6. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
7. Parsons L, et al. Propofol Interference in Coagulation Testing. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: A285.
8. Toepfer G, Lindhoff-Last E, Bauersachs R, Funke U, Schulze M, Friedel G, Zimmermann M, Hornig F, Sauer K, Praße T, Lehmann L, Erhardt W, Zawta B. Influence of Recombinant Hirudin on Coagulation Assays. *J Lab Med* 2000; 24 (9): 407-413
9. ORBACTIV (The Medicines Co.), Manufacturer information. Labels for NDA 206334 [cited 2016 Oct 17]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Dade и ProC являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

INNOVANCE® D-Dimer

реагент INNOVANCE D-Dimer

CE 0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) — это реагент для диагностики *in vitro* для количественного нестандартизированного определения продуктов распада поперечно-сшитого фибрина (D-димеров) в плазме крови человека с цитратом натрия посредством автоматизированных иммутурбидиметрических методов с целью исключения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в сочетании с моделью оценки клинической дотестовой вероятности (PTP — pretest probability) у амбулаторных пациентов с подозрением на ТГВ или ТЭЛА.

Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) также может использоваться в качестве вспомогательного средства при диагностике и мониторинге гиперкоагуляционных состояний у пациентов, подверженных риску возникновения диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и других заболеваний, связанных с повышенной свертываемостью крови, или имеющих их признаки.

Резюме и разъяснение

D-димер является глобальным индикатором активации коагуляции и фибринолиза и, следовательно, косвенным маркером тромботической активности. Этот специфический продукт распада поперечно-сшитого фибрина образуется при последовательном действии тромбина, активированного FXIII и плазмина. Сначала образовавшийся при активации коагуляции тромбин преобразует фибриноген в фибрин и активирует FXIII. Затем под действием Фактор XIIIa D-домены поперечно сшиваются в смежные мономеры фибрина. После этого плазмин (образующийся на поверхности фибрина при активации плазминогена) расщепляет фибрин субстрата на специфичных участках, и при расщеплении поперечно-связанного под действием Фактор XIIIa фибрина образуется D-димер. Таким образом, в результате лизиса поперечно-сшитого фибрина образуется смесь продуктов распада фибрина разного размера, содержащих D-димер, структуру, состоящую из поперечно-сшитых смежных D-доменов¹⁻³.

D-димер выводится из организма через почки и ретикулоэндотелиальную систему, а период его полувыведения из плазмы составляет около 8 часов. D-димер в небольших количествах может циркулировать и при нормальном физиологическом состоянии организма, тогда как патологическое повышение его уровня свидетельствует о наличии состояний, связанных с повышенным формированием тромбина и повышенным фибринолизом, таких как венозная тромбоэмболия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), рак, хирургические вмешательства, беременность, воспалительные заболевания и пр¹.

Основное диагностическое применение анализа на D-димер — это исключение тромбоэмболических состояний, например тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии

легочной артерии (ТЭЛА); данный анализ включен в руководства по диагностике и мониторингу ТГВ и ТЭЛА²⁻⁴. D-димер рекомендуется использовать в сочетании с моделью оценки клинической дотестовой вероятности (PTR — pretest probability) для исключения ТГА и ТЭЛА у амбулаторных пациентов с подозрением на ВТЭ. Использование скорректированного по возрасту порогового значения D-димер у амбулаторных пациентов старше 50 лет (пример: скорректированное по возрасту пороговое значение = возраст (в годах) × 0,010 мг/л (при использовании анализов на D-димер с пороговым значением 0,500 мг/л)) считается таким же надежным, как и использование стандартного порогового значения, но повышает диагностическую значимость теста⁵.

Общее повышение концентрации D-димер, приводящее к снижению специфичности при исключении ВТЭ, наблюдается при анализе на маркер D-димер у пациентов, которые недавно перенесли хирургическое вмешательство, травму или проходили тромболитическую терапию, у пациентов с раком, аневризмой аорты, циррозом печени, сепсисом или серьезными инфекциями, а также у пожилых пациентов и при беременности¹⁻³.

Было продемонстрировано, что сохранение высоких уровней D-димер повышает риск рецидива ВТЭ после прекращения терапии антикоагулянтами. Стратегии, включающие оценку на D-димер, потенциально способны выявлять тех пациентов, которым необходимо продолжать терапию антикоагулянтами, и тех, кто не подвержен риску в случае ее прекращения^{6,7,8,9}.

Информация об уровне D-димер может быть полезна при диагностировании ДВК. Были разработаны системы балльной оценки, включающие, помимо определения D-димер, определение количества тромбоцитов, уровня фибриногена и протромбинового времени. Эти системы оценки полезны не только для диагностирования ДВК, но и для мониторинга ее прогрессирования^{2,3,10,11}.

При неосложненной беременности уровень D-димер повышается вместе с увеличением ее срока, достигая максимума в третьем триместре¹². Измерение уровня D-димер может помочь скорректировать терапию антикоагулянтами при невынашивании беременности, связанном с антифосфолипидным синдромом¹³.

У онкологических пациентов уровни D-димер продемонстрировали связь с риском развития тромбэмболических осложнений, а также с прогрессированием заболевания^{14,15}.

Дальнейшее применение анализа на D-димер в профилактической кардиологии описано в связи с атеросклерозом коронарной и сонной артерий и заболеваниями аорты¹⁶.

Принципы выполнения процедуры

Частицы полистирола, которые ковалентно покрыты моноклональными антителами (8D3)¹⁹, агрегируют при смешивании с образцами, содержащими D-димер. Сшитый участок D-димер имеет стереосимметричную структуру, т. е. содержит два эпитопа моноклонального антитела. Следовательно, достаточно одного антитела, чтобы запустить реакцию агрегации, которая затем выявляется по повышению мутности методом турбидиметрии.

Реагенты

Примечание: Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer)			
REAGENT	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> частицы полистирола, покрытые мышиным моноклональным антителом к D-димер^a (восстановленный: 0,1 г/л) Альбумин, человека (восстановленный: 0,5 г/л) Буферы, консерванты 	2–8 °С При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °С: восстановленный, 4 нед. ^b ; ≤ –18 °С ^c : восстановленный, 4 нед. ^b
BUFFER	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> буферные растворы/стабилизаторы, консерванты 	2–8 °С При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °С: сразу после вскрытия, 4 нед. ^b ; ≤ –18 °С ^c : сразу после вскрытия, 4 нед. ^b
SUPPLEMENT	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> гетерофильный блокирующий реагент (0,63 г/л) Буферы, консерванты 	2–8 °С При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °С: сразу после вскрытия, 4 нед. ^b ; ≤ –18 °С ^c : сразу после вскрытия, 4 нед. ^b
DILUENT	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> Буферы, консерванты 	2–8 °С При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °С: сразу после вскрытия, 4 нед. ^b ; ≤ –18 °С ^c : сразу после вскрытия, 4 нед. ^b
CALIBRATOR	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Человеческая плазма Препарат D-димера, человеческий^d (восстановленный: 5,0 mg/L FEU) буферные растворы/стабилизаторы, консерванты 	2–8 °С При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °С: восстановленный, 4 ч. ^b
EMPTY VIAL			

^a концентрация антител может отличаться в зависимости от лота

^b закрытый исходный флакон

^c Не замораживать после оттаивания. Следуйте инструкциям по замораживанию и оттаиванию в разделе «Подготовка реагентов».

^d номинальное значение на флакон

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу siemens-healthineers.com/sds.



Опасность! INNOVANCE D-Dimer [REAGENT]

Опасный ингредиент: Имидазол (4,81 % [масс./масс.]).

H315: Вызывает раздражение кожи. **H318:** Вызывает серьезные повреждения глаз. **H360D:** Может нанести ущерб плоду.



P201: Перед использованием получить специальные инструкции. **P264:** После работы тщательно вымыть руки. **P280:** Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P308 + P313:** в случае воздействия или беспокойства: Обратиться к врачу. **P305 + P351 + P338:** ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. **P310:** Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту.



Опасность! INNOVANCE D-Dimer [DILUENT]

Опасный ингредиент: Имидазол (0,332 % [масс./масс.]).

H360D: Может нанести ущерб плоду.

P201: Перед использованием получить специальные инструкции. **P280:** Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P308 + P313:** в случае воздействия или беспокойства: Обратиться к врачу.



Предупреждение! INNOVANCE D-Dimer [CALIBRATOR]

Опасный ингредиент: азид натрия (0,806 % [масс./масс.]), реакционная масса 5-хлоро-2-метил-2Н-изотиазол-3-он / 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1) (0,00878 % [масс./масс.]).

H317: Может вызывать аллергическую кожную реакцию. **H412:** Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.

P261: Избегать вдыхания пыли. **P280:** Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P273:** Не допускать попадания в окружающую среду. **P302 + P352:** ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом. **P333 + P313:** Если происходит раздражение кожи или появление сыпи: Обратиться к врачу. **P362 + P364:** Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием. **P501:** Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями.



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

INNOVANCE D-Dimer [REAGENT], INNOVANCE D-Dimer [CALIBRATOR]

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике *in vitro* Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

INNOVANCE D-Dimer [REAGENT], INNOVANCE D-Dimer [SUPPLEMENT], INNOVANCE D-Dimer [CALIBRATOR]

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Содержит азид натрия в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию с медным или свинцовым покрытием водоотводных труб, образуя взрывчатые азиды металлов. Во время утилизации смывайте реагенты большим объемом воды, чтобы предотвратить отложение азидов. Утилизация через систему канализации должна соответствовать принятым нормативным требованиям.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Все компоненты набора, за исключением INNOVANCE D-Dimer **DILUENT**, предназначены для конкретной партии. Использование набора для других партий, отличных от тех, для которых он предназначен, может привести к получению неверных результатов.

Перед использованием следуйте инструкциям по приготовлению, приведенным в таблице ниже. Инструкции по хранению подробно изложены в разделе «Реагенты», стр. 2.

Инструкции по приготовлению компонентов набора

Инструкции	REAGENT	BUFFER SUPPLEMENT / DILUENT	CALIBRATOR
Растворение	<ol style="list-style-type: none"> 1. Растворите в 4,0 мл дистиллированной воды 2. Переверните 3 раза 3. Выдержите флакон не менее чем 15 мин. при 15–25 °C 	Готово к использованию	<ol style="list-style-type: none"> 1. Растворите в 1,0 мл дистиллированной воды 2. Тщательно перемешайте, не допуская образования пены 3. Выдержите флакон не менее чем 15 мин. при 15–25 °C
Перед помещением в анализатор	<ol style="list-style-type: none"> 1. Хорошо перемешайте (еще раз), перевернув 3 раза 2. Не допускайте образования пены 3. Удалите пузырьки 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Не допускайте образования пены 2. Только BUFFER: перемешайте возможный осадок, осторожно взболтайте. Оставшийся после перемешивания осадок на результаты теста не влияет 3. Удалите пузырьки 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Осторожно перемешайте (еще раз) 2. Не используйте в случае присутствия во флаконе видимого сгустка
Аликвотирование	<ol style="list-style-type: none"> 1. Хорошо перемешайте (еще раз), перевернув 3 раза 2. Аликвотируйте в пустой флакон, входящий в тот же набор 3. Утилизируйте пустые флаконы, которые остались после использования набора 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Аликвотируйте в пустой флакон, входящий в набор 2. Утилизируйте пустые флаконы, которые остались после использования набора 	н/п

Инструкции	REAGENT	BUFFER	CALIBRATOR
		SUPPLEMENT /	
		DILUENT	
Заморозка и разморозка	1. Используйте оригинальный контейнер или пустой флакон, входящий в набор 2. Следуйте инструкциям по хранению в разделе «Реагенты», стр. 2 3. Разморозьте при 37 °C в течение 10 мин. и тщательно перемешайте. После этого флакон запрещается хранить при 2–8 °C 4. Не замораживайте снова после разморозки		н/п
Помещение в анализатор	Помещайте в позицию, указанную в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях)		
Примечание: Дату растворения, вскрытия или заморозки можно указать на этикетке флакона на свободном участке в рамочке			

Взятие образца и обращение с ним

Забор образца

- Для анализа используйте цитратную обедненную тромбоцитами плазму.
- Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия (0,11 моль/л или 3,2 %) с 9 частями венозной крови. Не допускайте образования пены.
- Можно использовать систему с вакуумной пробиркой или шприц.
- Центрифугируйте пробирку с кровью после сбора в течение 15 мин. при ускорении от 1 500 до 2 500 × g. Дополнительную информацию см. в руководстве CLSI H21-A5²⁰. Также соблюдайте указания производителя оборудования, используемого для взятия образца.
- Очистите мутную плазму еще раз путем центрифугирования приблизительно при 15 000 × g в течение 10 мин.

Хранение образца

Стабильность образцов:

15 до 25 °C	4 ч.
2 до 8 °C	24 ч.
≤ –18 °C	4 нед. ^е

^е При заморозке в течение 4 ч. с момента сбора крови.

Подготовка замороженных образцов

- Подготовка аликвот замороженной плазмы должна осуществляться в соответствии с руководством CLSI H21-A5²⁰; удостоверьтесь, что обедненная тромбоцитами плазма утилизирована (количество тромбоцитов < 10 000/мкл).
- Не позднее чем через 4 ч. после сбора крови заморозьте плазму при ≤ –18 °C.
- Оставьте замороженную плазму на 10 мин. при температуре 37 °C, после чего осторожно перемешайте, чтобы обеспечить ее однородность, не допуская при этом образования пены.
- Очистите образцы с мутной плазмой путем центрифугирования при ~15 000 × g в течение 10 мин.
- Выполните определение содержания D-димеров в течение 2 ч. Не допускайте повторного замораживания образца.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OPBP03	Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer)
	INNOVANCE® D-Dimer reagent 3 × → 4 мл Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) REAGENT
	INNOVANCE® D-Dimer buffer 3 × 5 мл Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) BUFFER
	INNOVANCE® D-Dimer supplementary reagent 3 × 2,6 мл Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) SUPPLEMENT
	INNOVANCE® D-Dimer Sample Diluent 3 × 5 мл Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) DILUENT
	INNOVANCE® D-Dimer Calibrator 2 × → 1 мл Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) CALIBRATOR
	Empty vial 1 × 12 част. EMPTY VIAL
OPBP07	Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer)
	INNOVANCE® D-Dimer reagent 6 × → 4 мл Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) REAGENT
	INNOVANCE® D-Dimer buffer 6 × 5 мл Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) BUFFER
	INNOVANCE® D-Dimer supplementary reagent 6 × 2,6 мл Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) SUPPLEMENT
	INNOVANCE® D-Dimer Sample Diluent 6 × 5 мл Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) DILUENT
	INNOVANCE® D-Dimer Calibrator 2 × → 1 мл Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) CALIBRATOR

Дополнительные необходимые, но не предоставленные материалы

Артикул	Описание
REF OPDY03	INNOVANCE D-Dimer CONTROLS , Набор ИННОВАНС Д-димер Контроль (INNOVANCE D-Dimer Controls)
REF OPBR03	INNOVANCE D-Dimer DILUENT , Разбавитель образцов «Иннованс Д-димер дилуент»
–	Дистиллированная или деионизированная вода без консервантов
–	Пластиковые пробирки

Артикул	Описание
–	Пипетки для точного отмеривания 0,1 мл
Анализаторы гемостаза ^f , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система Atellica® COAG 360 Система BCS® XP Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 Система SYSMEX CA-1500 Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100

^f Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение калибровки

Материал калибровки:	INNOVANCE D-Dimer CALIBRATOR
Схема калибровки:	6 уровней, n = 2 на уровень
Единицы измерения:	mg/L FEU (фибриноген-эквивалентные единицы)
Типичные уровни калибровки	Анализатор автоматически выполняет разведение INNOVANCE D-Dimer CALIBRATOR . Соответствующие уровни определяются фактической концентрацией INNOVANCE D-Dimer CALIBRATOR , как описано в таблице аналитических значений, и указанными для конкретного анализатора настройками разведения при калибровке.
Частота калибровки:	<p>Калибровку необходимо выполнять:</p> <ul style="list-style-type: none"> для каждого нового лота реагента; Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer). <p>Используйте только INNOVANCE D-Dimer CALIBRATOR, входящий в набор Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer).</p> <ul style="list-style-type: none"> после выполнения значительных работ по техническому и сервисному обслуживанию, если результаты контроля качества свидетельствуют о ее необходимости. в соответствии с требованиями процедур контроля качества лаборатории. на основании требований нормативных актов.

Внутренний контроль качества

- INNOVANCE D-Dimer **CONTROLS** необходимо анализировать не реже чем каждые 8 ч. каждый д. выполнения тестов и для каждого флакона с реагентом для соответствующего диапазона измерений, чтобы убедиться в правильности функционирования системы. Контроль низкого диапазона измерений проводят с помощью INNOVANCE D-Dimer **CONTROL 1**, а высокого диапазона измерений — с помощью INNOVANCE D-Dimer **CONTROL 2**.
- Полученные значения должны находиться в диапазоне, указанном в соответствующей таблице заданных значений.
- Если полученные значения выходят за пределы диапазонов, измерение необходимо повторить. Если отклонение подтвердилось, то необходимо выполнить новую калибровку.
- Не создавайте отчет с результатами пациента, пока причина отклонения контрольных результатов не выяснена и не устранена!

Результаты

- Результаты Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) приведены в mg/L FEU.
- Результаты, представленные в mg/L FEU, можно перевести в мкг/мл ФЭЕ, мкг/л ФЭЕ или ФЭЕ в нг/л, как показано в примере ниже.

Пример перевода единиц измерения

Результат Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer), сообщенный системой (пример):	1,25 mg/L FEU
Полученный результат (пример) равен:	1,25 мкг/мл ФЭЕ
Результат мг/л переводится в мкг/л или нг/мл (коэффициент 1 000):	1 250 мкг/л ФЭЕ или 1 250 ФЭЕ в нг/л

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Типичный калиброванный диапазон измерений составляет от 0,17 до 4,40 mg/L FEU (например, система BCS® XP). Образцы, изначально не соответствующие диапазону измерений, можно развести с помощью **DILUENT**. Системы BCS® XP автоматически выполняют разведение образца, что обеспечивает расширенный диапазон измерений до 35,2 mg/L FEU.

Ограничения

Следующие вещества продемонстрировали интерференцию с Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) в указанных концентрациях:

холестерин выше 315 мг/дл (8,1 ммоль/л), Декстран 40 выше 1 800 мг/дл. Антибактериальные препараты из группы липогликопептидов (такие как оритаваксин) могут оказывать мешающее влияние на анализы на D-димер. Было продемонстрировано, что оритаваксин повышает концентрацию D-димер в течение до 72 ч. после его применения¹⁷.

Помутнение и механические примеси в образцах могут помешать определению. Поэтому перед тестированием пробы, содержащие частицы, следует повторно центрифугировать в течение 10 мин. приблизительно при 15 000 × g.

Те липемические образцы и образцы, содержащие частицы, которые не удается очистить на центрифуге, следует исключить из анализа.

Вследствие эффекта матрицы результаты, полученные для образцов, предназначенных для оценки межлабораторной вариативности (внешняя оценка качества (EQA — External Quality Assessment)), и контрольных образцов, могут отличаться от результатов, полученных другими методами. Поэтому эти результаты, возможно, требуется оценивать применительно к значениям, заданным для данного метода анализа.

Образцы пациентов могут содержать гетерофильные антитела (например, антимышьи антитела человека (HAMA — human anti-mouse antibody) и ревматоидные факторы), которые могут повлиять на иммунный анализ и дать ошибочно завышенный или заниженный результат. Настоящий анализ разработан таким образом, чтобы свести к минимуму мешающее влияние гетерофильных антител. Однако гарантировать полное исключение этого мешающего влияния во всех образцах пациентов нельзя.

По результатам репрезентативного исследования, в ходе которого продукты распада фибриногена (X, Y, D и E) тестировались согласно руководству CLSI EP7-A2, были получены следующие значения перекрестной реактивности: продукты распада фибриногена от 2,0 до 20,0 мг/л с перекрестной реактивностью ≤ 2,5 %. Примечание. % перекрестной реактивности = эффективная концентрация D-димеров минус фактическая концентрация, разделенная на концентрацию вещества с перекрестной реактивностью и умноженная на 100. Наблюдаемая перекрестная реактивность вела к росту эффективной концентрации D-димер.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Не следует ставить клинический диагноз ТГВ только на основании результата Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer).

У очень низкого процента пациентов с ТГВ результаты определения уровня D-димер могут быть ниже порогового значения 0,50 mg/L FEU. Это чаще наблюдается у пациентов с дистальным ТГВ¹⁸.

У пациентов с субсегментарной/периферической ТЭЛА или дистальным ТГВ могут быть нормальные результаты Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer)^{21,22}.

Утверждение об исключении ЛЭ у пациентов с высокими показателями ПТВ не было подтверждено.

Данные по клинической эффективности собирались с привлечением популяции амбулаторных пациентов. Поэтому результаты определения клинической эффективности не следует экстраполировать на популяцию пациентов стационара.

Ожидаемые значения

В одном из исследований у практически здоровых пациентов с использованием одной из партий Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) были получены следующие результаты:

	n	90 Перцентиль
BCS®/Система BCS® XP	150	0,55 mg/L FEU

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Повышение концентрации D-димер, наблюдаемое при тромбозомболических состояниях, может варьироваться в зависимости от локализации, размера и давности образования тромба.

Поэтому тромбозомболическое состояние нельзя с уверенностью исключить только на основании выявления повышенной концентрации D-димер у предположительно здоровых лиц в референтном диапазоне²³.

Рабочие характеристики

Примечание

Значения, приведенные как отдельные рабочие характеристики анализа, представляют собой типичные результаты. Их не следует считать спецификациями для Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer).

Специфичность и перекрестная реактивность

По результатам репрезентативного исследования, в ходе которого продукты распада фибриногена (X, Y, D и E) тестировались согласно рекомендациям CLSI EP7-A2²⁵, были получены следующие значения перекрестной реактивности:

Вещество с перекрестной реактивностью	Концентрация	% перекрестной реактивности
Продукты распада фибриногена	2,0–20,0 мг/л	≤ 2,5

% перекрестной реактивности = эффективная концентрация D-димер минус фактическая концентрация, разделенная на концентрацию вещества с перекрестной реактивностью и умноженная на 100²¹. Наблюдаемая перекрестная реактивность вела к росту эффективной концентрации D-димеров.

Точность

На системах BCS®/BCS® XP проводились исследования точности в соответствии с руководством CLSI EP5-A2²⁴, в которых использовались INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 1] (контрольная плазма нормального диапазона) и INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 2] (контрольная плазма патологического диапазона), а также 3 уровня концентрации в человеческой плазме, т. е. нормальный, низкий патологический и высокий патологический уровни.

Образец	n	Среднее [mg/L FEU]	Повторяемость измерений (в пределах одной серии) КВ [%]	Воспроизводимость измерений в пределах лаборатории (Общая) [%]
INNOVANCE D-Dimer CONTROL 1	80	0,3	4,1	4,3
INNOVANCE D-Dimer CONTROL 2	80	2,6	1,4	2,2
Нормальная пулированная плазма	80	0,2	7,8	7,9
Пул плазмы с низким содержанием	80	0,8	3,4	4,5
Пул плазмы с высоким содержанием	80	3,6	1,5	2,6

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2019/2020 гг. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 15 % (нормальные образцы) и < 12 % (патологические образцы), в том числе для факторов изменчивости, связанной с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

Было проведено исследование на системе BCS® XP, заключающееся в сравнении результатов анализа Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) с результатами для комплекта тестов Stratus® CS DDMR и результатами другого доступного в продаже анализа для измерения уровня Д-димер.

Результаты регрессионного анализа Пассинга — Бэблока приведены в следующей таблице:

Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer)	n	Концентрация ⁹	Угловой коэффициент	Константа уравнения	Коэффициент корреляции
Stratus® CS DDMR	1 067	0,17–35,2 mg/L FEU	1,036	0,023 mg/L FEU	0,978
Доступный в продаже анализ	1 417	0,17–35,2 mg/L FEU	1,312	0,172 mg/L FEU	0,961

⁹ Диапазон концентрации исследуемых образцов плазмы

Диагностическая чувствительность и специфичность

Диагностическая значимость анализа Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) для исключения диагноза венозной тромбоэмболии (ВТЭ) оценивалась в рамках проспективного исследования.

- Образцы собирали заранее у амбулаторных пациентов с подозрением на ТГВ/ТЭЛА в четырех различных центрах. Из исследования были исключены пациенты, получающие антикоагулянты в лечебных или профилактических целях, и беременные женщины. Диагноз ТГВ и/или ТЭЛА был подтвержден посредством выполнения стандартных диагностических процедур, включая оценку дотестовой вероятности и/или визуализацию. Обследование пациентов в рамках последующего наблюдения было проведено через 3 мес. Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировался от 18 до выше 90 лет, причем большая часть пациентов была старше 61 лет.
- Распространенность ВТЭ в исследуемой популяции составила 21 %.
- Образцы хранились замороженными до следующего анализа.
- Результаты INNOVANCE® D-димер анализировали, задав клиническое пороговое значение 0,50 mg/L FEU, в соответствии с чем результат $\geq 0,50$ mg/L FEU считался положительным, а результат < 0,50 mg/L FEU — отрицательным.

Результаты исследования обобщены в таблице ниже. Для двух образцов, полученных у пациентов с диагнозом дистального ТГВ, анализ Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) дал последовательно ложноотрицательные результаты на всех системах. Ложноотрицательные результаты для этих образцов были получены также и с помощью двух методов сравнения.

Система	Пороговое значение [mg/L FEU]	Диагностическая чувствительность/ НГДИ [%]	Диагностическая специфичность/ НГДИ [%]	Прогностическая ценность отрицательного результата (NPV)/ НГДИ [%]	Кол-во образцов (n)
BCS®/BCS® XP System	0,50	99,4 / 98,0	38,2 / 35,8	99,5 / 98,6	1 425
Система Atellica® COAG 360	0,50	98,9 / 94,8	36,6 / 33,0	99,5 / 97,6	586 ^h
Система SYSMEX CA-1500	0,50	99,4 / 98,0	39,3 / 36,9	99,5 / 98,7	1 425
SYSMEX CA-560 Система SYSMEX CA-660	0,50	99,4 / 98,0	37,8 / 35,4	99,5 / 98,6	1 425

НГДИ = нижняя граница 95 % доверительного интервала. Дизайн исследования описан в соответствующих публикациях^{26,27}.

Специфические для систем SYSMEX CS-2000i/CS-2100i, SYSMEX CS-2500 и SYSMEX CS-5100 значения приведены в справочных руководствах (кратких инструкциях) к соответствующим системам. Данные по эффективности исключения ТГВ и ТЭЛА на системах SYSMEX CS-2000i/CS-2100i, SYSMEX CS-2500 и SYSMEX CS-5100 оценивали согласно руководству CLSI H59-A³⁴.

^h Для систем SYSMEX CS и Atellica® COAG 360 были привлечены разные исследуемые популяции.

Мешающее влияние

- Метод D-димер был проанализирован на мешающее влияние согласно руководству CLSI EP7-A2²⁵.
- Стандартная ошибка — это разница в результатах между контрольным образцом (без мешающего вещества) и анализируемым образцом (содержит мешающее вещество), выраженная в процентах. Стандартная ошибка, превышающая 10 %, рассматривается как подтверждение наличия мешающего влияния.
- Возможное мешающее влияние билирубина, гемоглобина и липидов описано в справочных руководствах (кратких инструкциях) к конкретным анализаторам.
- В отдельных случаях неспецифические реакции могут происходить вне зависимости от концентрации D-димер. Поэтому в определенных случаях разведение образца может привести к отклоняющимся результатам²⁸.

Анализируемое вещество (BCS®/BCS® XP System)	Концентрация вещества	Единицы системы СИ	Концентрация D-димер	Стандартная ошибка ⁱ [%]	Концентрация D-димер	Стандартная ошибка ⁱ [%]
Гемоглобин (гемолизат)	200 мг/дл	124 мкмоль/л	0,29 мг/л	3,4	2,43 мг/л	1,2
Билирубин (не конъюгированный)	60 мг/дл	1 026 мкмоль/л	0,29 мг/л	– 3,3	2,56 мг/л	0,8
Триглицериды (доступная в продаже эмульсия)	600 мг/дл	6 840 мкмоль/л	0,28 мг/л	– 3,6	2,32 мг/л	0,4

ⁱ Результаты исследования анализируемого вещества не следует корректировать на основании этой стандартной ошибки.

Вещества, не оказывающие мешающего влияния

Следующие вещества не мешают проведению анализа по методу Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) в случае их присутствия в плазме в указанных концентрациях. Вызванные этими веществами неточности (стандартные ошибки) составляют менее 10 % при концентрациях D-димер от 0,45 до 0,55 мг/л.

Вещество	Тестовая концентрация	Единицы СИ
Ацетаминофен	20 мг/дл	1 324 мкмоль/л
Ацетилсалициловая кислота	60 мг/дл	3,33 ммоль/л
Амикацин	15 мг/дл	256 мкмоль/л
Ампициллин	5,3 мг/дл	152 мкмоль/л
Аскорбиновая кислота	5,0 мг/дл	284 мкмоль/л
Кофеин	6,0 мг/дл	308 мкмоль/л
Каптоприл	20 мг/дл	922 мкмоль/л
Карбамазепин	3,0 мг/дл	127 мкмоль/л
Хлорамфеникол	5,0 мг/дл	155 мкмоль/л
Хлордиазепоксид	1,0 мг/дл	33,3 мкмоль/л
Хлорпромазин	0,2 мг/дл	6,3 мкмоль/л
Циметидин	2,0 мг/дл	79,2 мкмоль/л
Циклоспорин А	35 мг/дл	291 мкмоль/л
Дальтепарин натрия (антифактор Ха) ²⁹	5 МЕ/мл	Н/П
Декстран 40	1 800 мг/дл	Н/П
Диазепам	0,5 мг/дл	18 мкмоль/л
Дигоксин	5 нг/мл	6,4 нмоль/л
Эритромицин	6,0 мг/дл	81,6 мкмоль/л
Этанол	400 мг/дл	86,8 ммоль/л
Этосуксимид	25 мг/дл	1 770 мкмоль/л

Вещество	Тестовая концентрация	Единицы СИ
Фуросемид	6,0 мг/дл	181 мкмоль/л
Гентамицин	12 мг/дл	251 мкмоль/л
Гепарин, аммоний ⁻³⁰	3 Е/мл	Н/П
Гепарин, литий ⁻³⁰	3 Е/мл	Н/П
Гепарин, натрий ⁻³⁰	3 Е/мл	Н/П
Ибупрофен	50 мг/дл	2 425 мкмоль/л
Лидокаин	1,2 мг/дл	51,2 мкмоль/л
Хлорид лития	2,3 мг/дл	3,2 ммоль/л
Никотин	0,1 мг/дл	6,2 мкмоль/л
Пенициллин G ³¹	25 Е/мл	Н/П
Пентобарбитал	8,0 мг/дл	354 мкмоль/л
Фенобарбитал	10 мг/дл	431 мкмоль/л
Фенитоин	5,0 мг/дл	198 мкмоль/л
Примидон	4,0 мг/дл	183 мкмоль/л
Пропоксифен	0,2 мг/дл	6,1 мкмоль/л
Пропранолол	0,5 мг/дл	19 мкмоль/л
Теofilлин	4,0 мг/дл	222 мкмоль/л
Вальпроевая кислота	50 мг/дл	3 472 мкмоль/л
Варфарин	11 мг/дл	357 мкмоль/л

Эндогенные мешающие вещества

Следующие вещества не мешают проведению анализа по методу Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) в случае их присутствия в плазме в указанных концентрациях. Были проведены исследования, заключающиеся в добавлении мешающего вещества или в смешивании образцов с мешающими веществами в низких и высоких концентрациях. Выход находился в диапазоне 100 ±10 %.

Вещество	Тестовая концентрация	Единицы СИ
Креатинин	30 мг/дл	2 655 мкмоль/л
Альбумин	6 г/дл	60 г/л
Холестерин	315 мг/дл	8,1 ммоль/л
Ревматоидные факторы ³²	1 330 МЕ/мл	Н/П
Фибриноген	10 г/л	29,4 мкмоль/л
Мочевина	500 мг/дл	83,3 ммоль/л
Мочевая кислота	20 мг/дл	1,2 ммоль/л
Иммуноглобулин G (IgG)	5 г/дл	50 г/л

Выход

Выход смеси образцов с низким и высоким содержанием варьировался в диапазоне от 94 до 105 %, средняя величина выхода составила 98 %.

Избыток антигена

Метод Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) не подвержен эффекту сползания при высокой дозе до 500 мг/л D-димер.

Предел обнаружения

В исследовании с использованием системы BCS® XP был определен предел обнаружения (LoD — limit of detection) для D-димеров, составивший 0,05 mg/L FEU. (LoD — это наиболее низкая концентрация, которую можно определить достоверным образом.) Он был определен в соответствии с руководством CLSI EP17-A³³, а также с долями ложноположительных (α) менее 5 % и ложноотрицательных (β) менее 5 % результатов на основании 16 определений с 4 холостыми образцами и 4 образцами с низким уровнем. Предел контроля (LoB — limit of blank) — это самая высокая концентрация, которую возможно зафиксировать для холостого образца; он составляет 0,02 mg/L FEU.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

Набор ИННОВАНС Д-димер (INNOVANCE D-Dimer) может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Дополнительные необходимые, но не предоставленные материалы», стр. 7 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elfu.

Источники

1. Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(7):673-82.
2. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2411-2420.
3. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem.* 2011;57(9):1256-62.
4. Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3226-56.
5. Parry BA, Chang AM, Schellong SM, et al. International, multicenter evaluation of a new Ddimer assay for the exclusion of venous thromboembolism using standard and ageadjusted cut-offs. *Am J Emerg Med.* 2019;37(1):33-7
6. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A. et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Am J Emerg Med.* 2014;32(12):1499-502.
7. Prandoni P. The Optimal Duration of Anticoagulation in Patients with Unprovoked Venous Thromboembolism. *Adv Exp Med Biol.* 2017;906:89-100.
8. Zhang L, Long Y, Xiao H, et al. Use of D-dimer in oral anticoagulation therapy. *Int J Lab Hematol.* 2018 May 27.

9. Legnani C, Palareti G, Cosmi B, et al. for the PROLONG Investigators (on behalf of FCSCA, Italian Federation of Thrombosis Centers). Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. *Haematologica*. 2008;93:900-7
10. Suzuki K, Wada H, Imai H, et al., for the Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. A re-evaluation of the D-dimer cut-off value for making a diagnosis according to the ISTH overt-DIC diagnostic criteria: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16:1442-4.
11. Khalafallah A, Jarvis C, Morse M, et al. Evaluation of the Innovance d-dimer assay for the diagnosis of disseminated intravascular coagulopathy in different clinical settings. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(1):91-7.
12. Khalafallah AA, Morse M, Al-Barzan AM, et al. D-Dimer levels at different stages of pregnancy in Australian women: a single centre study using two different immunoturbidimetric assays. *Thromb Res*. 2012;130(3):e171-7.
13. Bao SH, Sheng SL, Liao H, et al. Use of D-dimer measurement to guide anticoagulant treatment in recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(6).
14. Pabinger I, van Es N, Heinze G, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol*. 2018;5(7):e289-e298.
15. Dai H, Zhou H, Sun Y, et al. D-dimer as a potential clinical marker for predicting metastasis and progression in cancer. *Biomed Rep*. 2018;9(5):453-457.
16. Soomro AY, Guerchicoff A, Nichols DJ, et al. The current role and future prospects of D-dimer biomarker. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(3):175-84.
17. ORBACTIV (The Medicines Co.), Manufacturer information. Labels for NDA 206334 [cited 2016 Oct 17]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
18. Lowe GDO. Fibrin D-Dimer and cardiovascular risk. *Semin Vasc Med*. 2005;5:387-98.
19. Holvoet P, Stassen JM, Hashimoto Y, et al. Binding properties of monoclonal antibodies against human fragment D-Dimer of cross-linked fibrin to human plasma clots in an in vivo model in rabbits. *Thromb Haemost*. 1989;61:307-3.
20. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
21. Jennersjö CM, Fagerberg IH, Karlander SG, et al. Normal D-Dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16:517-23.
22. Sijens PE, van Ingen HE, van Beek EJR, et al. Rapid ELISA assay for plasma D-Dimer in the diagnosis of segmental and subsegmental pulmonary embolism, A comparison with pulmonary angiography. *Thromb Haemost*. 2000;84:156-9.
23. van Beek EJ, van den Ende B, Berckmans RJ, et al. A comparative analysis of D-Dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 1993;70:408-13.
24. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document **EP5-A2** [ISBN 1-56238-542-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004
25. CLSI. Interference testing in clinical chemistry; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document **EP7-A2** [ISBN 1-56238-584-4]. Clinical Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005.
26. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-Dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83:416-20.
27. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-Dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349:1227-35.
28. Ellis DR, Eaton AS, Plank MC, et al. A comparative evaluation of ELISAs for D-Dimer and related fibrin(ogen) degradation products. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993;4:537-49

29. Gray E, Rigsby P, Behr-Gross ME. Collaborative study to establish the low-molecular-mass heparin for assay - European Pharmacopeia Biological Reference Preparation. Pharmeuropa Bio. 2004:59-76.
30. The United States Pharmacopeia USP 31 NF26 2008 2321 USP Heparin Sodium reference standard. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention.
31. The United States Pharmacopeia USP 31 NF26 2008 2933 USP Penicillin G Potassium reference standard.
32. Anderson SG, Bentzon MW, Houba V, et al. International reference preparation of rheumatoid arthritis Serum. Bull Wld Hlth Org. 1970;42:311-8
33. CLSI. Protocols for determination of limits of detection and limits of quantitation; Approved Guideline. CLSI document **EP17-A** [ISBN 1-56238-551-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
34. CLSI. Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease; Approved Guideline. CLSI document **H59-A** [ISBN 1-56238-747-2]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2011.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, INNOVANCE и Stratus являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2009–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

INNOVANCE® D-Dimer Controls

плазма контрольная INNOVANCE D-Dimer Controls

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

INNOVANCE D-Dimer **CONTROL 1** и INNOVANCE D-Dimer **CONTROL 2** представляют собой анализируемые контроли для оценки прецизионности и погрешности анализа в нормальном и патологическом диапазонах при количественном определении D-димер на системах Siemens Healthineers и SYSMEX.

Реагенты

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Набор ИННОВАНС Д-димер Контроль INNOVANCE D-Dimer CONTROLS			
INNOVANCE D-Dimer CONTROL 1	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Человеческая плазма^a Консерванты 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: восстановленный, 8 ч. ^b ; 2–8 °C: восстановленный, 7 дн. ^b ; ≤ –18 °C: восстановленный, 4 нед. ^c
INNOVANCE D-Dimer CONTROL 2	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Человеческая плазма^a Консерванты 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: восстановленный, 8 ч. ^b ; 2–8 °C: восстановленный, 7 дн. ^b ; ≤ –18 °C: восстановленный, 4 нед. ^c

^a Изделие на основе плазмы человека, содержащий D-димер

^b закрытый исходный флакон

^c Подлежит замораживанию в оригинальной упаковке. Не замораживать после оттаивания.

INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 1] и INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 2] могут замораживаться только в оригинальных контейнерах и допускает только один цикл заморозки-разморозки после восстановления.

Время хранения перед заморозкой при температуре от 15 до 25 °C не должно превышать 4 ч.

Плазма должна быть хорошо запечатана и заморожена максимально быстро.

Разморозка должна выполняться при температуре 37 °C не дольше 10 мин.

После разморозки INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 1] и INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 2] не должны оставаться более 4 ч. при температуре от 15 до 25 °C.

INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 1] и INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 2] не должны больше использоваться при наличии видимых сгустков.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



Предупреждение! INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 1]

Опасный ингредиент: азид натрия (0,631 % [масс./масс.]), реакционная масса 5-хлоро-2-метил-2Н-изотиазол-3-он / 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1) (0,00688 % [масс./масс.]).

Предупреждение! INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 2]

Опасный ингредиент: азид натрия (0,632 % [масс./масс.]), реакционная масса 5-хлоро-2-метил-2Н-изотиазол-3-он / 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1) (0,00688 % [масс./масс.]).

H317: Может вызывать аллергическую кожную реакцию. **H412:** Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.

P261: Избегать вдыхания пыли. **P280:** Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P273:** Не допускать попадания в окружающую среду. **P302 + P352:** ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом. **P333 + P313:** Если происходит раздражение кожи или появление сыпи: Обратиться к врачу. **P362 + P364:** Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием. **P501:** Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями.



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 1], INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 2]

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике *in vitro* Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 1], INNOVANCE D-Dimer [CONTROL 2]

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

- Растворите каждый из контролей INNOVANCE D-Dimer **CONTROL 1** и INNOVANCE D-Dimer **CONTROL 2** в 1 мл дистиллированной воды.
- Тщательно встряхните до растворения (не допускайте образования пены).
- Выдержите при от 15 до 25 °C не менее 15 мин.
- Перед использованием снова тщательно встряхните.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OPDY03	Набор ИННОВАНС Д-димер Контроль INNOVANCE D-Dimer CONTROLS
	INNOVANCE® D-Dimer контроль 1 INNOVANCE D-Dimer CONTROL 1 5 × → 1 мл
	INNOVANCE® D-Dimer контроль 2 INNOVANCE D-Dimer CONTROL 2 5 × → 1 мл
	Таблица присвоенных значений и диапазонов для конкретных лотов и методов

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF OPBP03, OPBP07	Набор ИННОВАНС Д-димер
–	Дистиллированная вода
–	Пипетки
Анализаторы гемостаза ^d , например:	<ul style="list-style-type: none"> • Система Atellica® COAG 360 • Система BCS® XP • Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 • Система SYSMEX CA-1500 • Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i • Система SYSMEX CS-2500 • Система SYSMEX CS-5100

^d Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Для контроля качества используются INNOVANCE D-Dimer **CONTROL 1** и INNOVANCE D-Dimer **CONTROL 2** с набором Набор ИННОВАНС Д-димер в соответствии с инструкцией по применению. Полученные значения должны находиться в диапазоне, указанном в таблице целевых значений, привязанных к серии.

Определение целевых значений

Целевые значения были определены Siemens Healthineers с помощью калибратора INNOVANCE® Д-димер и соответствующих реагентов Набор ИННОВАНС Д-димер. Средние значения серии определений, выполненных в течение нескольких дней с помощью различных анализаторов и серий реагентов, указаны в таблице целевых значений, привязанных к серии.

Диапазон представляет собой фиксированный интервал, охватывающий систематические аналитические отклонения, которые могут возникнуть вследствие отклонений реагентов или анализаторов.

Зависящие от метода целевые значения и диапазоны для каждой серии INNOVANCE D-Dimer **CONTROL 1** и INNOVANCE D-Dimer **CONTROL 2** представлены в прилагаемой таблице целевых

значений. Если они используются для контроля прецизионности, необходимо в начале работы установить собственную целевую концентрацию и доверительные пределы. В силу изменчивости рабочих характеристик использование методов, отличных от указанных в прилагаемой таблице целевых значений, не рекомендуется.

Значения могут быть введены через устройство хранения данных на системе Atellica® COAG 360 и системе BCS® XP.

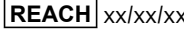
Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS и INNOVANCE являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2009–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Pathromtin® SL

реагент Pathromtin SL

C € 0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

Патромтин SL — это реагент для диагностики *in vitro* для количественного определения активированного частичного тромбопластинового времени (АПТВ) в плазме крови человека с цитратом натрия, выступающий в качестве вспомогательного средства при диагностике, скрининге для оценки нарушений свертываемости крови и мониторинга нефракционированного гепарина с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования.

Для тестирования на АПТВ международный референтный препарат или метод недоступен.

Резюме и разъяснение

Патромтин SL представляет собой жидкий реагент на основе растительных фосфолипидов с частицами диоксида кремния для плазменной активации.

АПТВ — комплексный анализ^{1,2}, используемый в основном для выявления аномалий свертывания во внутреннем пути активации. Он также позволяет установить наличие серьезного функционального дефицита факторов FII, FV, FX или фибриногена. АПТВ также широко предлагается³⁻⁶ к использованию при контроле эффективности терапии нефракционированным гепарином, когда время свертывания увеличивается пропорционально уровню гепарина. У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, циркулирующие уровни факторов FII, FVII, FIX и FX снижаются, поэтому АПТВ может быть больше. В присутствии неспецифических ингибиторов, например волчаночного антикоагулянта^{1,7}, АПТВ может увеличиться, но этот эффект непостоянен и в целом рассматривается как скорее связанный с природой используемого реагента АПТВ.

В целом АПТВ является клинически значимым тестом, который широко применяется для диагностики нарушений свертываемости и терапевтического мониторинга как геморрагических, так и тромботических⁸⁻¹⁰ заболеваний. Он, в частности, используется

- при оценке риска кровотечения перед хирургическим вмешательством,
- при скрининге нарушений свертываемости крови, например в случае подозрения на дефицит внутренних факторов или ингибиторов внутренних факторов свертывания,
- в качестве вспомогательного средства при диагностике волчаночных антикоагулянтов (ингибиторов) у пациентов с тромбофилией,
- для мониторинга лечения пациентов, получающих нефракционированный гепарин.

Кроме того, Патромтин SL можно использовать в комбинации с дефицитной по соответствующему фактору (FVIII, FIX, FXI или FXII) плазмой для количественного определения факторов свертывания: FVIII, FIX, FXI и FXII.

Принципы выполнения процедуры

Инкубация плазмы с оптимальным количеством фосфолипидов и поверхностным активатором приводит к активации факторов внутренней системы свертывания. Добавление ионов кальция запускает процесс коагуляции, после чего измеряется время формирования сгустка фибрина.

Реагенты

Примечание: Патромтин SL можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Патромтин SL	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> Диоксид кремния (1,2 г/л) соевый лецитин (0,25 г/л) Хлорид натрия HEPES, pH 7,6 Консервант: <ul style="list-style-type: none"> азид натрия (< 1 г/л) 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–25 °C: сразу после вскрытия, 2 нед. ^a

^a закрытый исходный флакон

Признаки истечения срока годности: отклонения от нормальных значений, принятых в лаборатории, при тестировании нормальной плазмы или контрольных материалов.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).

Содержит азид натрия в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию с медным или свинцовым покрытием водоотводных труб, образуя взрывчатые азиды металлов. Во время утилизации смывайте реагенты большим объемом воды, чтобы предотвратить отложение азидов. Утилизация через систему канализации должна соответствовать принятым нормативным требованиям.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Перед первым использованием реагент Патромтин SL следует осторожно перевернуть (от 5 до 8 раз) для перемешивания.

Патромтин SL должен использоваться при комнатной температуре (от 15 до 25 °C).

Каждые 24 ч. использования реагент необходимо переворачивать, чтобы ресуспендировать осадок.

CaCl₂ [SOLUTION] 0,025 моль/л: подогрейте до 37 °C.

Забор образца и обращение с ним

Забор образца

Для получения плазмы осторожно смешайте одну часть раствора цитрата натрия с концентрацией 0,11 или 0,13 моль/л (3,2 % или 3,8 %) с девятью частями свежесобранной крови пациента, не допуская образования пены. Рекомендуется собирать образцы крови для коагуляционного анализа на основе плазмы крови путем венепункции с использованием системы забора крови, которая отбирает образцы непосредственно в стеклянную или пластиковую вакуумную пробирку, содержащую соответствующую добавку. Немедленно обработайте на центрифуге в течение не менее чем 15 мин. при 1 500 × g, удалите надосадочную плазму и храните при температуре от 15 до 25 °C до проведения теста (макс. 4 ч.).

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание		
OQGS29	Патромтин SL	10 ×	5 мл
OQGS35	Патромтин SL	20 ×	5 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
[REF] ORHO37	CaCl ₂ [SOLUTION], Хлорид Кальция (0,025 моль/л)
[REF] ORKE41	[CONTROL N], Контрольная плазма, Норма, или
[REF] 291070	Си-Трол, контрольная плазма 1, или
[REF] B4244-10	Ci-Trol [CONTROL 1], Си-Трол, контрольная плазма 1, в качестве контроля для нормального диапазона
[REF] OUPZ17	[CONTROL P], Контрольная плазма, Патология (только для Система Atellica® COAG 360, BFT II Analyzer, Система BCS® XP), или
[REF] 291071	Си-Трол, контрольная плазма 2, или
[REF] B4244-20	Ci-Trol [CONTROL 2], Си-Трол, контрольная плазма 2, в качестве контроля для патологического/терапевтического диапазона
[REF] 291072	Си-Трол, контрольная плазма 3, или
[REF] B4244-30	Ci-Trol [CONTROL 3], Си-Трол, контрольная плазма 3, в качестве контроля для патологического/терапевтического диапазона
[REF] B4224-50	Ci-Trol [HEPARIN] [CONTROL 1], Dade® Ci-Trol® Heparin Control, Low
[REF] B4224-60	Ci-Trol [HEPARIN] [CONTROL 2], Dade® Ci-Trol® Heparin Control, High
–	Пипетки для точного отмеривания 0,1 мл

Артикул	Описание
–	Пластиковые пробирки
Анализаторы гемостаза ^b , например:	<ul style="list-style-type: none"> • Система Atellica® COAG 360 • Система BCS® XP • BFT II Analyzer • Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 • Система SYSMEX CA-1500 • Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i • Система SYSMEX CS-2500 • Система SYSMEX CS-5100

^b Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение анализа вручную

Предварительно нагреть CaCl ₂ SOLUTION при 37 °C	
Наберите пипеткой в пробирку, предварительно нагретую до температуры 37 °C:	
Цитратная плазма	100 мкл
Патромтин SL	100 мкл Хорошо перемешайте. Инкубировать при 37 °C в течение 2 мин.
CaCl ₂ SOLUTION (Предварительно нагретый.)	100 мкл При добавлении CaCl ₂ SOLUTION запустите секундомер или таймер на анализаторе гемостаза и определите время коагуляции.

Использование АРТТ для мониторинга терапии нефракционированным гепарином

При использовании АРТТ для этой цели нужно помнить о факторах, которые могут повлиять на результат. Ниже приведены общие соображения.

- Время забора имеет значение, поскольку период полураспада *in vivo* нефракционированного гепарина составляет примерно 1,5 ч⁵. При введении он дает немедленный антикоагуляционный эффект, но величина этого эффекта быстро убывает со временем. Эффект особенно заметен при нерегулярных однократных внутривенных инъекциях.
- На результат теста может оказать влияние антикоагулянт, используемый для забора образцов.
- Фактор 4 тромбоцитов, гепарин-нейтрализующий фактор в альфа-гранулах тромбоцитов, может быть высвобожден при агрегации или повреждении тромбоцитов. Чтобы предотвратить это явление *in vitro*, образец нужно забирать с минимальными повреждениями. Известно, что низкие температуры индуцируют агрегацию тромбоцитов и высвобождение фактора 4 тромбоцитов, поэтому для исследований с использованием гепарина рекомендуется обработка на центрифуге при комнатной температуре.
- Применимость АРТТ для мониторинга терапии нефракционированным гепарином сильно зависит от времени. Задержка в тестировании образцов приведет к увеличению показаний АРТТ. Поэтому анализ всех образцов строго обязательно проводить как можно скорее.
- Повышенное время контактной активации может привести к увеличению показаний АРТТ в плазме, содержащей гепарин. Обязательно должен быть установлен строгий стандарт оптимального времени активации нагревом для смеси из реагента Патромтин SL и плазмы¹².

- F. Различные аналитические системы (ручные, фотооптические и т. д.) имеют разную чувствительность к гепарину. Не следует постоянно использовать разные системы для анализа.
- G. Где возможно, следует до начала терапии установить базовые показатели АРТТ по каждому пациенту, чтобы можно было видеть, как АРТТ отдельного пациента соотносится с референтным диапазоном, принятым для этого теста в лаборатории.
- H. Установлено, что имеются отличия в оценке качества нефракционированного гепарина, полученного из разных источников и от разных производителей. Реактивность *in vivo* меняется в зависимости от типа введенного гепарина, особенностей метаболизма пациента и одновременно назначенных препаратов^{5,12}.
- I. Поскольку показания АРТТ могут меняться в зависимости от используемых методик, способов, оборудования, партий реагентов и гепарина, каждой лаборатории следует принять собственные терапевтические диапазоны или верифицировать их в случае изменения одной или более из перечисленных переменных. Этого можно достичь, одновременно определяя АРТТ и концентрацию гепарина в образцах пациента, получающего гепариновую терапию. На основе данных регрессионного анализа можно построить кривую «доза — эффект» и вывести диапазон АРТТ, соответствующий концентрации гепарина от 0,3 до 0,7 Е/мл (по анализу ингибирования фактора Ха)^{5,13,4}.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон:	Си-Трол, контрольная плазма 1, Ci-Trol CONTROL 1 , или CONTROL N
Патологический диапазон:	Си-Трол, контрольная плазма 2, Ci-Trol CONTROL 2 , или Си-Трол, контрольная плазма 3, Ci-Trol CONTROL 3 , или CONTROL P
Мониторинг гепарина:	Ci-Trol HEPARIN CONTROL 1 Ci-Trol HEPARIN CONTROL 2

Два контроля (один для нормального и один для патологического/терапевтического диапазона) необходимо анализировать в начале серии тестов, при смене флаконов с реагентами и как минимум один раз за 8-часовую смену. Материал контроля качества следует подготавливать и обрабатывать так же, как образцы пациентов. В каждой лаборатории должны быть приняты собственные доверительные интервалы для контролей. Обычно это от ± 2 до $\pm 2,5$ стандартных отклонения (SD) от среднего значения контролей. Если значения контролей выходят за доверительный интервал, нужно проверить эти материалы, реагенты и оборудование. Перед включением в отчет показаний по пациентам рекомендуется документировать все шаги, которые были предприняты для обнаружения и устранения проблемы. Для каждой новой партии реагентов или контролей диапазоны нужно устанавливать заново.

Результаты

Результат приводится в секундах.

Ограничения

Необходимо помнить, что результат измерения АРТТ может меняться под действием нескольких часто назначаемых препаратов.

Терапевтические дозы гирудина или иного прямого ингибитора тромбина могут повышать время свертывания^{18,19}.

Антибактериальные препараты из группы липогликопептидов (такие как оритаваксин или телаванцин) могут оказывать мешающее влияние на анализы на АРТТ. См. инструкцию по применению соответствующих препаратов^{20,21}.

Было обнаружено снижение показателя АРТТ у мужчин, принимающих конъюгированный эстроген, и женщин, принимающих оральные контрацептивы^{22,23}. Было отмечено повышение показателя АРТТ при назначении дифенина, гепарина, варфарина, налоксона и введении рентгеноконтрастных препаратов²⁴. Гепарин или низкомолекулярный гепарин (LMWH — low molecular weight heparin) используются для лечения тромбозомболических заболеваний с последующей профилактикой рецидивов посредством применения пероральных антикоагулянтов. Эффект применения гепарина контролируется с помощью анализов на

определение активированного частичного тромбопластинового времени (АПТВ), тромбинового времени (ТВ) или специального анализа на гепарин. Прекращение терапии гепарином зависит от того, достигнут ли терапевтический диапазон перорального антикоагулянта. Было обнаружено, что гепариназа (номер Комиссии по ферментам ЕС 4.2.2.7) выводит гепарин из плазмы²⁵.

Анализ АПТВ представляет собой функциональный анализ для выявления общих нарушений гемостаза эндогенной системы свертывания крови. Известно, что низкая концентрация факторов свертывания FII, FV, FX и высокая концентрация продуктов распада фибрина (фибриногена) также влияют на анализ²⁶. На результаты может повлиять и состояние образца. Гемолиз, иктеричность и/или липемия образцов могут оказывать мешающее влияние на химические, биологические или физические аспекты принципов детектирования, используемых в приборах²⁷.

Последнее особенно важно при оптическом измерении АПТВ. Предварительная активация образца вследствие неправильного метода сбора крови может привести к ложным результатам. В соответствии с разделом «Забор образцов и обращение с ними» документа CLSI H21-A5¹¹ рекомендуется использование пробирок с несмачиваемой поверхностью (например, пластиковых) вместо стеклянных.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

Для скрининга на АПТВ результаты в секундах должны соотноситься с референтным интервалом для анализа на АПТВ, принятым в лаборатории.

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

В одном из исследований у практически здоровых пациентов с использованием одной из партий Патромтин SL были получены следующие результаты:

	n	90 % Стандартный интервал		
		Медиана [с]	5 процентиль [с]	95 процентиль [с]
Система SYSMEX CA-1500	100	30,9	26,4	37,5
Система BCS®	111	30,2	25,9	36,6

Референтные диапазоны для других контингентов, например педиатрических групп, следует устанавливать, где необходимо.

Примечание: В документе CLSI C28-A3c (процитирован в H47-A)²⁹ указывается, что допустимо применять параметрический подход (среднее ± 2 SD). Однако сначала нужно убедиться в выполнении критерия, обязательного для этого подхода (нормальное распределение по Гауссу).

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Чувствительность

Для характеристики реагента АРТТ важно определение чувствительности к гепарину, чувствительности к факторам и чувствительности к волчанке. Это характеристики реагента, которые не зависят от используемого анализатора.

Чувствительность к факторам

В соответствии с руководством CLSI H47-A2 используемое сочетание реагента АРТТ и прибора должно давать аномально длительные результаты для плазмы, которая имеет активность фактора менее 30 % для факторов свертывания FVIII, FIX и FXI. В руководстве CLSI H47-A2 рекомендуется определять уровни чувствительности путем серийного разведения нормальной плазмы до дефицитной плазмы. Уровни чувствительности, определенные этим методом, в идеале должны находиться в диапазоне между 30 и 45 %. Однако уровни чувствительности к факторам, определенные этим методом, сильно зависят от используемой дефицитной плазмы²⁸.

Чувствительность к гепарину

Для определения чувствительности к гепарину было проанализировано 167 образцов от пациентов, получавших нефракционированный гепарин. При сравнении отношений значений АРТТ, полученных при использовании Патромтин SL, и значений активности гепарина, полученных при использовании гепарина Berichrom, коэффициент корреляции составил $r = 0,709$. Каждая отдельная лабораторная клиника должна определить собственный терапевтический диапазон гепарина, используя метод *ex vivo* в соответствии с руководством CLSI (H57-A2)²⁹.

Чувствительность к волчанке

По результатам анализа образцов, полученных от предположительно здоровых доноров и не содержащих волчаночных антикоагулянтов, и 97 образцов доступной в продаже замороженной плазмы, содержащих волчаночные антикоагулянты (что определялось посредством dRVVT, PT и тромбинового времени), чувствительность была следующей:

Чувствительность Патромтин SL³⁰

Реагент АРТТ	Чувствительность (%) Пороговое значение 95	Чувствительность (%) Пороговое значение 99
Патромтин SL	72,2	59,8

Точность

Исследования точности методом оптической денситометрии проводились в течение 5 д., дважды в день ($n = 8$ параллельных измерений в день), общим количеством $n = 40$ для образцов нормальной и патологической контрольной плазмы, а также пула гепариновой плазмы. Внутрианалитическая точность была рассчитана на основании отдельных значений точности ($n = 4$) ежедневных анализов в течение 5 дн. Внутрианалитическая точность находилась в диапазоне от 0,6 до 2,0 % КВ, а межаналитическая точность — в диапазоне от 0,3 до 2,8 % КВ.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для АРТТ с Патромтин SL на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2018/2019 гг. Общее медианное значение CV % для воспроизводимости составило < 5 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с партией, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

Были получены следующие результаты сравнения методов определения АРТТ с помощью реагента Патромтин SL и других доступных в продаже реагентов для определения АРТТ: коэффициент корреляции — 0,96, точка пересечения оси у — 2,1 с и угловой коэффициент — 0,99.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

Патромтин SL может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 3 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elfu.

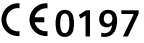
Источники

1. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:864-73.
2. Leung LLK. Perioperative evaluation of bleeding diathesis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;457-61.
3. Eikelboom JW, Hirsh J. Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: Time for a fresh look. *Thromb Haemost.* 2006;96:547-52.
4. Bates SM, Johnston M, Hirsh J, et al. Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin. *Arch Intern Med.* 2001;161:385-91.
5. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:188S-203S.
6. Marlar RA, Clement B, Gausman J. Activated partial thromboplastin time monitoring of unfractionated heparin therapy: Issues and recommendations. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43:253-60.
7. Teruya J, West AG, Suell MN. Lupus Anticoagulant Assays. Questions answered and to be answered. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:885-9.
8. Fritsma GA, Dembitzer FR, Randhawa A, et al. Recommendations for appropriate activated partial thromboplastin time reagent selection and utilization. *Am J Clin Pathol.* 2012;137:904-8.
9. Kershaw G. Performance of Activated Partial Thromboplastin Time (APTT): Determining Reagent Sensitivity to Factor Deficiencies, Heparin, and Lupus Anticoagulants. *Methods Mol Biol.* 2017;1646:75-83.
10. Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, et al. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing. *Clin Lab Med.* 2014;34:453-77.

11. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
12. Hattersley PG, Hayse D. The effect of increased contact activation time on the activated partial thromboplastin time. *Am J Clin Pathol*. 1976;66:479-82.
13. Olson JD, Arkin CF, Brandt JT, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122:782-98.
14. Poller L, Thomson JM. The activated partial thromboplastin time (aPTT) In: Jespersen J, Bertina RR, Haverkate F, editors. *A Manual of Laboratory Techniques*. Hingham, MA: Kluwer Academic Publishers; 1992. p. 35-40.
15. Brack MJ, More RS, Hubner PJ, et al. The effect of low dose nitroglycerin on plasma heparin concentrations and activated partial thromboplastin times. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993;4:183-6.
16. Harder S, Graff J, Klinkhardt U, et al. Transition from argatroban to oral anticoagulation with phenprocoumon or acenocoumarol: effects on prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and Ecarin Clotting Time. *Thromb Haemost*. 2004;91:1137-45.
17. Boogen C, Niederau C, Reinauer H. Assessment of the influence of r-hirudin on coagulometric factor assays [Abstract]. *Ann Hematol*. 1999;78 Suppl:73.
18. Greinacher A, Warkentin TE. The direct thrombin inhibitor hirudin. *Thromb Haemost*. 2008;99:819-29.
19. Young DS, editor. *Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests*, 5th ed. Washington: AACC Press; 2000.
20. ORBACTIV (The Medicines Co.), Manufacturer information. Labels for NDA 206334 [cited 2016 Oct 17]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
21. VIBATIV (Theravance Inc), Manufacturer information. Labels for NDA 022407 [cited 2013 Jun 21]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
22. Prasad RN, Koh SC, Viegas OA, et al. Effects on hemostasis after two-year use of low dose combined oral contraceptives with gestodene or levonorgestrel. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1999;5:60-70.
23. Ambrus JL, Schimert G, Lajos TZ, et al. Effect of antifibrinolytic agents and estrogens on blood loss and blood coagulation factors during open heart surgery. *J Med*. 1971;2:65-81.
24. Solomon GE, Hilgartner MW, Kutt H. Coagulation defects caused by diphenylhydantoin. *Neurology*. 1972;22:1165-71.
25. Harenberg J, Reichel T, Malsch R, et al. Multicentric evaluation of heparinase on aPTT, thrombin clotting time and a new PT reagent based on recombinant human tissue factor. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7:453-458.
26. Thomas L, Chapter 16 in: *Clinical Laboratory Diagnostics (Labor und Diagnose)*. 8th ed. TH Books; 2016.
27. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, et al. Quality and reliability of routine coagulation testing: can we trust that sample? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006;17:513-9.
28. Lawrie AS, Kitchen S, Efthymiou M, et al. Determination of APTT factor sensitivity- the misleading guideline. *Int J Lab Hematol*. 2013;35:652-657.
29. NCCLS. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Second Edition. NCCLS document **C28-A2** [ISBN 1-56238-406-6]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2000
30. Wissel T, Wagner C. Lupus anticoagulants sensitivity of Siemens APTT reagents. *J Thromb Haemost*. 2013;Suppl.2:1167.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Ci-Trol, Dade и Pathromtin являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYMEX является товарным знаком компании SYMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2010–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Fibrinogen Calibrator Kit

плазма калибровочная Fibrinogen Calibrator Kit

FIBRINOGEN **CALIBRATOR**

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

для анализа фибриногена

Назначение

Калибраторы **CALIBRATOR 1** — **CALIBRATOR 6** используются для построения стандартных кривых, предназначенных для анализа фибриногена методом Клаусса¹ с помощью Siemens Healthineers Multifibren® U.

Реагенты

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Набор калибраторов фибриногена FIBRINOGEN CALIBRATOR			
CALIBRATOR 1	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Человеческая плазма^a Буфер Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> HEPES 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: восстановленный, 4 ч.; –20 °C: восстановленный, 4 нед.
CALIBRATOR 2	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Человеческая плазма^a Буфер Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> HEPES 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: восстановленный, 4 ч.; –20 °C: восстановленный, 4 нед.
CALIBRATOR 3	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Человеческая плазма^a Буфер Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> HEPES 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: восстановленный, 4 ч.; –20 °C: восстановленный, 4 нед.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
CALIBRATOR 4	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • Человеческая плазма^a • Буфер • Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> • HEPES 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: восстановленный, 4 ч.; –20 °C: восстановленный, 4 нед.
CALIBRATOR 5	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • Человеческая плазма^a • Буфер • Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> • HEPES 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: восстановленный, 4 ч.; –20 °C: восстановленный, 4 нед.
CALIBRATOR 6	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • Человеческая плазма^a • Буфер • Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> • HEPES 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: восстановленный, 4 ч.; –20 °C: восстановленный, 4 нед.

^a получают из сборной плазмы отобранных здоровых доноров крови.

FIBRINOGEN **CALIBRATOR** представляют собой пулированную плазму отобранных здоровых доноров, разведенную буферным раствором или с добавлением очищенного фибриногена, стабилизированную HEPES-буфером и лيوфилизированную.

После восстановления **FIBRINOGEN** **CALIBRATOR** можно подвергнуть только одному циклу заморозки-разморозки. Замораживать их следует максимально быстро в плотно закрытом контейнере. Разморозка должна выполняться при температуре 37 °C не дольше 10 мин.

После разморозки **FIBRINOGEN** **CALIBRATOR** не должен находиться при температуре от 15 до 25 °C дольше 2 ч.

FIBRINOGEN **CALIBRATOR** поставляется в силиконизированных флаконах во избежание контактной активации системы свертывания.

FIBRINOGEN **CALIBRATOR** выверен в соответствии со следующими значениями:

Концентрация (примерно)

	[г/л]
CALIBRATOR 1	0,6
CALIBRATOR 2	1,1
CALIBRATOR 3	2,5
CALIBRATOR 4	3,7
CALIBRATOR 5	6,0
CALIBRATOR 6	9,0

FIBRINOGEN **CALIBRATOR** откалиброван путем определения количества коагулируемого фибриногена методом Ратноффа и Мензи², а также методом Кьельдаля. Точные значения приведены в прилагаемой таблице аналитических значений, привязанных к серии.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).

**ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ**

CALIBRATOR 1, **CALIBRATOR 2**, **CALIBRATOR 3**, **CALIBRATOR 4**, **CALIBRATOR 5**, **CALIBRATOR 6**

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике in vitro Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Растворите калибраторы фибриногена с помощью 1,0 мл дистиллированной воды, осторожно встряхивая до растворения (без образования пены). Выдержите не менее 15 мин. при температуре от 15 до 25 °C.

Осторожно встряхните перед использованием.

Процедура**Предоставленные материалы**

REF	Содержание
OQVK11	Набор калибраторов фибриногена FIBRINOGEN CALIBRATOR
	калибраторы фибриногена 1 CALIBRATOR 1 1 × → 1 мл
	калибраторы фибриногена 2 CALIBRATOR 2 1 × → 1 мл
	калибраторы фибриногена 3 CALIBRATOR 3 1 × → 1 мл
	калибраторы фибриногена 4 CALIBRATOR 4 1 × → 1 мл
	калибраторы фибриногена 5 CALIBRATOR 5 1 × → 1 мл
	калибраторы фибриногена 6 CALIBRATOR 6 1 × → 1 мл
	Таблица аналитических значений для конкретной партии

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF OWZG	Мультифибрен Ю (Multifibren® U)
Анализаторы гемостаза ^b , например:	<ul style="list-style-type: none"> • Система Atellica® COAG 360 • Система BCS® XP • BFT II Analyzer • Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 • Система SYSMEX CA-1500

^b Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение калибровки

Стандартная кривая строится на основании двойного или тройного определения времени свертывания **FIBRINOGEN** **CALIBRATOR**, как указано в соответствующей инструкции по применению. Средние значения наносятся на логарифмическую миллиметровую бумагу относительно указанных на этикетке концентраций фибриногена (см. таблицу аналитических значений, привязанных к серии), а затем соединяются с помощью лекала для получения стандартной кривой.

Внутренний контроль качества

Точность кривой калибровки следует оценивать путем анализа соответствующих контролей, которые перечислены в инструкции по применению каждого соответствующего реагента. Если контроли систематически дают результаты, выходящие за границы доверительного интервала, заявленного в таблице целевых значений, привязанных к серии, нужно построить другую стандартную кривую.

Ограничения

Стандартная кривая действительна для соответствующей серии используемого реагента и должна быть обновлена при каждой смене серии и любом изменении условий проведения анализа.

Техническая помощь

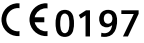
Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.
siemens-healthineers.com

Источники

1. Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. Acta Haematol. 1957; 17: 237-46.
2. Ratnoff OD, Menzie C. A new method for the determination of fibrinogen in small samples of plasma. J Lab Clin Med. 1951; 37: 316 - 20.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS и Multifibren являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2009–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Protein C Reagent

реагент Protein C Reagent

PROTEIN C COAG

C €0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

PROTEIN C COAG — это реагент для диагностики in vitro для количественного стандартизированного ВОЗ определения активности протеина С в человеческой плазме с цитратом натрия, выступающий в качестве вспомогательного средства диагностики врожденного или приобретенного дефицита протеина С у пациентов, которые подвержены риску возникновения дефицита протеина С или у которых предполагается такой дефицит, с помощью автоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования.

Резюме и разъяснение

Протеин С — витамин К-зависимый зимоген, который играет базовую роль в регуляции процессов тромбоза и гемостаза. Физиологическая активация протеина С происходит на поверхности клеток эндотелия, ускоряясь под действием тромбомодулина. Активированный протеин С (APC — activated protein C) вместе с кофактором — протеином S, ограничивает выработку тромбина, инактивируя активированные факторы коагуляции FV и FVIII за счет ограниченного протеолиза. APC также обеспечивает мощную клеточную защиту и обладает сильным противовоспалительным действием¹.

Врожденный гетерозиготный дефицит протеина С обнаруживается примерно у 3 % всех пациентов с впервые диагностированным тромбозом вен без злокачественных заболеваний, и его имеют до 9 % пациентов с тромбозом вен в возрасте до 70 лет; риск тромбоза вен при наличии этого дефицита повышается в 7 раз. Гомозиготный дефицит протеина С без должной антикоагулянтной или заместительной терапии часто несовместим с жизнью и может проявляться у новорожденных в виде молниеносной пурпуры и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)².

Определение активности протеина С является частью панели тестов на тромбофилию²⁻⁴. Диагноз дефицита протеина С должен ставиться только после того, как будут исключены другие, приобретенные причины дефицита протеина С.

Приобретенный дефицит протеина С может возникать, в частности, на фоне терапии варфарином или другими антагонистами витамина К, дефицита витамина К, заболеваний печени, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, почечной недостаточности, тромбоза, от проксимального до острого, и после хирургических вмешательств. Уровень протеина С снижается во время эпизодов внутрисосудистого свертывания и при сепсисе³.

Активность протеина С можно определять хромогенными и коагулометрическими методами. Из-за нарушения карбоксилирования протеина С, вызванного терапией антагонистами витамина К, при определении коагулометрическими методами значения активности занижены по сравнению с полученными при использовании хромогенных методов².

Принцип метода

Протеин С в образце пациента активируется с помощью специфического активатора из змеиного яда, содержащегося в **PROTEIN C COAG** **ACTIVATOR**. Активированный протеин С ингибирует фактор FV и фактор FVIII, содержащиеся в добавленной плазме с дефицитом протеина С. Такая реакция ингибирования продлевает результат последующего определения АРТТ. Таким образом, увеличение АРТТ является мерой содержания протеина С в образце пациента. Последовательное разведение стандарта плазмы позволяет построить стандартную кривую для определения содержания протеина С в образце пациента в процентах от нормы.

Реагенты

Примечание: **PROTEIN C COAG** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
реагента протеина С			
PROTEIN C COAG			
ACTIVATOR	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> экстракт яда змеи Agkistrodon contortrix (восстановленный: 1 Е/мл) Стабилизатор 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: восстановленный, 8 ч. ^a ; 2–8 °C: восстановленный, 2 дн. ^a ; ≤ –18 °C: восстановленный, 7 дн. ^a
REAGENT APTT	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> очищенные соевые фосфатиды (~1 г/л) 1,0 × 10⁻⁴ м эллаговая кислота Стабилизаторы Консервант: <ul style="list-style-type: none"> Phenol (1,65 г/л) 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке. Не замораживать!	15–25 °C: сразу после вскрытия, 24 ч. ^a ; 2–8 °C: сразу после вскрытия, 7 дн. ^a
DEFICIENT	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> человеческая плазма, цитратная, с содержанием белок С (восстановленный: < 1 %) Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> HEPES Нейтрализатор гепарина: <ul style="list-style-type: none"> Гексадиметрина бромид 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: восстановленный, 8 ч. ^a ; ≤ –18 °C: восстановленный, 7 дн. ^a

^a закрытый флакон

Восстановленный **PROTEIN C COAG** **ACTIVATOR** и **PROTEIN C COAG** **DEFICIENT** может быть заморожен и разморожен один раз в оригинальном флаконе. Замороженный **PROTEIN C COAG** **DEFICIENT** необходимо разморозить при 37 °C в течение 10 мин. и не подвергать воздействию температуры 15 до 25 °C более чем на 2 ч. после размораживания.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу siemens-healthineers.com/sds.

PROTEIN C COAG ACTIVATOR

Опасный ингредиент: экстракт яда змеи *Agkistrodon contortrix*.

Может вызвать аллергическую реакцию.

**ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ**

PROTEIN C COAG DEFICIENT

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике *in vitro* Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

PROTEIN C COAG ACTIVATOR

В издании содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Разведите **PROTEIN C COAG ACTIVATOR** в 3 мл дистиллированной воды.

Разведите **PROTEIN C COAG DEFICIENT** в 1 мл дистиллированной воды, осторожно переворачивая до растворения.

PROTEIN C COAG REAGENT APTT необходимо подогреть до температуры окружающей среды (от 15 до 25 °C) и осторожно перевернуть, не допуская вспенивания.

При отстаивании может образовываться зеленый осадок из эллаговой кислоты и фосфолипидов. Для ресуспендирования аккуратно перемешайте путем переворачивания непосредственно перед применением.

Раствор хлористого кальция следует подогреть до 37 °C в тестовой пробирке.

Все прочие реагенты перед использованием должны быть выдержаны в течение по меньшей мере 10 мин. при комнатной температуре (15 до 25 °C).

Забор и подготовка образца**Забор образца**

Для получения образцов плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия 0,11 моль/л (3,2 %) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены. Сразу же обработайте образец крови на центрифуге при 1 500 × g в течение как минимум 15 мин. при

комнатной температуре и удалите надосадочную плазму. Дополнительную информацию см. в документе CLSI H21-A5⁵.

Хранение образца

Хранить свежие образцы плазмы при температуре 15 до 25 °С в течение не более чем 4 ч. Стабильность образцов:

15 до 25 °С 4 ч.
 ≤ -18 °С 1 мес.

Образцы плазмы, хранившиеся при температуре ≤ -18 °С, должны быть разморожены при температуре 37 °С в 10 мин. Образцы плазмы не должны находиться при температуре 15 до 25 °С в течение более 2 ч. после размораживания. Не замораживать повторно.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OQYG11	реагента протеина С <div>PROTEIN C COAG</div>
	Активатор протеина С 1 × → 3 мл <div>PROTEIN C COAG ACTIVATOR</div>
	реагент АЧТВ для протеина С 1 × 10 мл <div>PROTEIN C COAG REAGENT APTT</div>
	Плазма, дефицитная по протеину С 4 × → 1 мл <div>PROTEIN C COAG DEFICIENT</div>

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORHO37	CaCl ₂ SOLUTION, Хлорид Кальция 0,025 моль/л
REF ORKE41	CONTROL N, Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P, Контрольная плазма, Патология
REF OQAA33	IMIDAZOLE BUFFER, Имидазоловый буфер (для проведения анализа вручную и на некоторых полуавтоматических анализаторах)
REF ORKL17	STANDARD PLASMA, Стандартная человеческая плазма
–	Дистиллированная вода
–	Одноразовые пластиковые пробирки
Анализаторы гемостаза ^b , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система Atellica® COAG 360 Система BCS® XP BFT II Analyzer Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 Система SYSMEX CA-1500 Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100

^b Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Процедура анализа

Разведите 1 часть образца пациента 9 частями имидазолового буфера. Разведенный образец следует использовать в течение 10 мин.

С помощью пипетки перенесите следующие реагенты в пробирку, нагретую до 37 °C:

Плазма пациента (разведенная 1:9)	50 мкл
PROTEIN C COAG DEFICIENT	50 мкл
PROTEIN C COAG ACTIVATOR	50 мкл
PROTEIN C COAG REAGENT APTT	50 мкл
Перемешайте и инкубируйте в течение ровно 4 мин. при температуре 37 °C.	
Раствор хлористого кальция (37 °C)	50 мкл
Запустите секундомер или таймер на анализаторе гемостаза и определите время свертывания крови.	

Примечание: соблюдайте последовательность пипетирования.

Калибровка

Кривая калибровки строится на основании анализа калибровочного образца плазмы с установленным количеством протеина С (например, **STANDARD PLASMA**). Установленные значения **STANDARD PLASMA** зависят от серии, обратитесь к таблице установленных значений. Для создания калибровочной кривой необходимы подготовленные и разлитые в одноразовые пластиковые пробирки калибровочные образцы плазмы, вручную разведенные сначала **PROTEIN C COAG DEFICIENT**, а затем **IMIDAZOLE BUFFER**. Рекомендуемые точки калибровки: 150 %, 100 %, 75 %, 50 %, 33 %, 10 % от нормы активности протеина С. Разведения получают следующим образом (по умолчанию принимаем, что калибровочный образец плазмы показывает 100 % от нормы активности протеина С):

Коэффициент умножения ^c	Разведение	1. этап разведения		2. этап разведения	
		Калибровочный образец плазмы (мкл)	Образец плазмы с дефицитом протеина С (мкл)	Калибровочный образец, разбавленный дефицитной плазмой (мкл)	IMIDAZOLE BUFFER (мкл)
1,50	1:6,7	60	–	–	340
1,00	1:10	50	–	–	450
0,75	1:13,3	150	50	50	450
0,50	1:20	50	50	50	450
0,33	1:30,3	50	100	50	450
0,10	1:100	20	180	50	450

^c Чтобы получить значения активности протеина С (% от нормы), для каждой точки калибровки умножьте установленное значение калибровочной плазмы на указанный коэффициент.

Время свертывания калибровочного образца измерено в двух повторностях, как описано в разделе «Ручные процедуры», с использованием 50 мкл от соответствующего окончательного разведения калибровочного образца вместо 50 мкл разбавленной плазмы пациента.

Расчет новой стандартной кривой следует проводить при каждой замене оборудования или использовании новой серии реагента протеина С.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон:

CONTROL N

Патологический диапазон:

CONTROL P

Два контроля (один в пределах нормального диапазона, а один — патологического) следует измерять по меньшей мере каждые 8 ч. в течение каждого дня проведения анализов. Контроли следует обрабатывать так же, как и образец. В каждой лаборатории должен быть принят свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контрольных материалов, либо на основе значений, полученных для контролей в лаборатории. Если измеренное значение контроля выходит за границы такого предварительно заданного диапазона, нужно проверить реагенты, калибровочную кривую и анализатор гемостаза. Не создавайте отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Результаты

Результаты **PROTEIN C COAG** указываются в процентах от нормы активности протеина С. Эти результаты должны соотноситься с референтным диапазоном для анализа на протеин С, принятым в лаборатории.

Ограничения методики

Терапевтические дозы гирудина или других прямых ингибиторов тромбина приведут к ошибочному завышению активности протеина С⁶. Было продемонстрировано, что терапевтические уровни некоторых пероральных антикоагулянтов — прямых ингибиторов фактора Ха могут приводить к завышенной оценке активности протеина С в плазме⁷.

Сильное повышение активности фактора свертывания крови FVIII в результате принципов измерений (модифицированный тест АРТТ) приведет к занижению показателей протеина С⁸. Присутствие мутации Фактор V на сайте расщепления протеина С_a (фактор V Лейдена) может также привести к снижению восстановления протеина С^{9,10}. Гепарин в концентрации до 2 Е/мл не оказывает влияния на результат. Волчаночные антикоагулянты, по имеющимся данным, могут оказывать определенное влияние и продлевать время свертывания крови, таким образом указывая на более высокие концентрации протеина С^{11,12}. Гемолизированные образцы не подходят для определения протеина С.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения в других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются.

Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

Диапазон ожидаемых значений составляет от 70 до 140 % от нормы¹³.

Ожидаемые значения для здоровых лиц в различных лабораториях варьируются, что зависит от используемого метода; поэтому каждая лаборатория должна определить или проверить собственные ожидаемые значения для конкретной популяции пациентов с учетом методики и оборудования.

Особые рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений **PROTEIN C COAG** составляет от 10 до 140 % от нормы.

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Точность

Исследования прецизионности были выполнены на BCS® методом оценки двух уровней контроля и двух уровней плазмы человека (нормальной и патологической) в соответствии с руководством CLSI EP5-A. Коэффициент вариации прецизионности в пределах одного анализа находился в диапазоне от 1,4 до 2,5 %, а коэффициент вариации прецизионности нескольких анализов — в диапазоне от 1,1 до 4,7 %.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для протеина С с **PROTEIN C COAG** на основе информации о проверке квалификации в 2019/2020 гг. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 9 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

Анализ **PROTEIN C COAG** сравнивали с доступным в продаже анализом на протеин С методом оценки 86 образцов плазмы, которые показали значения в диапазоне от 11 до 125 % от нормы активности протеина С. Полученный коэффициент корреляции составлял 0,99, точка пересечения с осью у — 4,5 %, угловой коэффициент — 0,91.

Значения, приведенные как отдельные рабочие характеристики анализа, представляют собой типичные результаты. Их не следует считать спецификациями для **PROTEIN C COAG**.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

PROTEIN C COAG может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 4 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

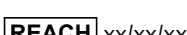
Библиография

1. Dinarvand P, Moser K. Protein C Deficiency. Arch Pathol Lab Med. 2019 Jan 31.
2. Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for protein C deficiency. Am J Hematol 2010;85(6):440-2.
3. Marlar RA, Gausman JN. Laboratory testing issues for protein C, protein S, and antithrombin. Int J Lab Hematol. 2014;36:289-95.
4. Kottke-Marchant K, Comp P. Laboratory issues in diagnosing abnormalities of protein C, thrombomodulin, and endothelial cell protein C receptor. Arch Pathol Lab Med. 2002;126(11):1337-48.
5. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
6. Walenga JM, Drenth A, Mayuga M, et al. Effects of Argatroban alone and combined with oral anticoagulation on coagulation parameters. Blood 2002; 100: Abstract 4006.

7. Gosselin R, Grant P, Adcock DM. Comparison of the effect of the anti-Xa direct oral anticoagulants apixaban, edoxaban, and rivaroxaban on coagulation assays. *Int J Lab Hematol*. 2016;38:505-13.
8. Laffan MA, Manning R. The influence of factor VIII on measurement of activated protein C resistance. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996; 7: 761-5.
9. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994; 369: 64-7.
10. Bertina RM, Reitsma PH, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP: Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1995; 74: 449–53.
11. Girault C, Gufflet V, Robert A: The effect of lupus anticoagulant (LA) on clotting assay for plasma protein C (PC). *Thromb Haemost*. 1991; 66: 389.
12. Malia RG, Kitchen S, Greaves M, Preston FE. Inhibition of activated protein C and its cofactor protein S by antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol*. 1990; 76: 101–7.
13. Kraus M. Protein C, protein S, factor V Leiden. In: Thomas L, ed. *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft. 1998: 621-5.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica и BCS являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2010–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Coagulation Factor II Deficient Plasma

реагент Coagulation Factor II Deficient Plasma

FACTOR II DEFICIENT

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

FACTOR II DEFICIENT — это реагент для диагностики in vitro для использования при количественном стандартизированном ВОЗ определении активности фактора свертывания II (FII) в человеческой плазме с цитратом натрия, выступающий в качестве вспомогательного средства диагностики врожденного и приобретенного дефицита FII у пациентов с нарушениями свертываемости крови и пациентов, подверженных риску возникновения дефицита FII, с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования.

Резюме и разъяснение

Фактор свертывания II (FII) является частью общего каскада реакций системы коагуляции, поэтому в случае дефицита FII значение протромбинового времени (PT) и активированного частичного тромбопластинового времени (APTT) увеличивается. У некоторых пациентов с дефицитом FII могут возникать кровотечения. Уровень FII и других факторов свертывания витамин К-зависимого протромбинового комплекса снижается под действием антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К^{1,2}.

Дефицит FII оказывает на PT большее влияние, чем на APTT, поэтому для определения активности FII применяется одноэтапный анализ свертывания на основе PT с использованием

FACTOR II DEFICIENT.

Определение FII в плазме показано в следующих случаях:

- для уточнения причины увеличения PT,
- для диагностики врожденного или приобретенного дефицита факторов,
- для мониторинга терапии с применением концентрата протромбинового комплекса³,
- для детального мониторинга антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К⁴,
- для исследования функции синтеза протеина при заболеваниях печени⁵.

Принципы выполнения процедуры

Дефицит в плазме любого из факторов, включающих внутренний путь активации, приведет к удлинению частичного тромбопластинового времени (PT). Дефицитную по соответствующему фактору свертывания плазму можно использовать для подтверждения дефицита фактора в целом и для выявления и количественного определения дефицита фактора свертывания в плазме крови пациента. Смесь дефицитной по соответствующему фактору свертывания плазмы и плазмы пациента тестируют с помощью анализа PT, и результаты интерпретируют с помощью стандартной кривой, полученной с разведениями **STANDARD PLASMA** или пулом нормальной

плазмы, смешанной с дефицитной плазмой. Плазма пациента с дефицитом определенного фактора свертывания не может компенсировать отсутствие этого фактора в дефицитной по соответствующему фактору свертывания плазме и поэтому приводит к удлинению РТ.

Реагенты

Примечание: **FACTOR II DEFICIENT** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Фактор II – дефицитная плазма FACTOR II DEFICIENT	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> человеческая плазма^a, активность FII ≤ 1 % Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> D-Маннит (восстановленный: 20 г/л) 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: восстановленный, 8 ч. ^b ; ≤ –20 °C: восстановленный, 4 нед. ^b

^a получают из сборной плазмы отобранных здоровых доноров крови.

^b закрытый исходный флакон

FACTOR II DEFICIENT производят методом иммуносорбции из нормальной плазмы, и она не содержит антиген соответствующего фактора. Фибриноген присутствует в количестве не менее 1 г/л, и оставшиеся факторы свертываемости присутствуют с уровнем активности более 40 % от нормы.

FACTOR II DEFICIENT можно подвергнуть одному циклу заморозки и разморозки после восстановления без потери коагуляционной активности. Плазма должна быть хорошо запечатана и заморожена максимально быстро. Разморозку следует осуществлять при температуре 37 °C в течение 10 мин. Размороженную плазму следует использовать в течение 2 ч., если температура хранения составляла от 15 до 25 °C.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике *in vitro* Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Подготовка реагентов

FACTOR II DEFICIENT: растворите содержимое флакона, добавив 1 мл дистиллированной или деионизированной воды. Перед использованием выдержите в течение не менее 15 мин. при температуре от 15 до 25 °C, затем осторожно встряхните, чтобы перемешать (без образования пены). Перед использованием вновь осторожно перемешайте.

Реагент РТ: Использовать согласно соответствующей инструкции по применению.

Забор образца и обращение с ним**Забор образца**

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия 0,11 моль/л (3,2 %) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены.

Обработайте образец крови на центрифуге при 1 500 × g в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре⁶.

Хранение образца

Стабильность образцов:

15 до 25 °C	3 ч.
≤ -20 °C	4 нед.

Плазму, которая хранится при температуре ≤ -20 °C, необходимо разморозить на водяной бане в течение 10 мин. при температуре 37 °C, аккуратно перемешать, а затем немедленно провести анализ. Если тестирование не может быть выполнено немедленно, препарат можно хранить в течение не более двух часов при температуре 4 °C до проведения теста⁶.

Процедура**Предоставленные материалы**

REF	Содержание	
OSGR13	Фактор II – дефицитная плазма/ Coagulation Factor II Deficient Plasma FACTOR II DEFICIENT	3 × → 1 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF OUHP29, OUHP49	Тромборель S или
REF B4212-40, B4212-50, B4212-100	Дейд Инновин
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
REF OQAA33	IMIDAZOLE BUFFER , Имидазоловый буфер или
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый буфер Оурена Дейд или
REF B4265-35, B4265-37	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer или
–	Физиологический раствор

Артикул	Описание
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
Анализаторы гемостаза ^c , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система Atellica® COAG 360 Система BCS® XP BFT II Analyzer Система SYSMEX CA-1500 Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение анализа вручную

Разведите образец плазмы в соотношении 1:20 в IMIDAZOLE BUFFER (доведите до комнатной температуры (15–25 °C)). Наберите пипеткой в пробирку, предварительно нагретую до температуры 37 °C:	
FACTOR II DEFICIENT	100 мкл
Разведение образца	100 мкл
Инкубируйте при температуре 37 °C в течение ровно 60 сек.	
Реагент РТ (Предварительно нагретый до 37 °C)	200 мкл
При добавлении Реагент РТ запустите секундомер или таймер на анализаторе гемостаза и определите время коагуляции.	

Построение стандартной кривой

Используйте **STANDARD PLASMA** или свежечитрированную, пулированную плазму крови от не менее 10 здоровых доноров. При помощи **IMIDAZOLE BUFFER** приготовьте разведения, как показано на следующей схеме, и определите время свертывания, как описано в разделе «Выполнение анализа вручную», стр. 4. Стандартную кривую нужно рассчитать заново, если в инструмент внесены изменения, изменена серия реагента или изменились условия проведения анализа.

Разведение	1:20	1:40	1:200	1:2000
Имидазоловый буфер	мл 1,9	мл 1,0	мл 1,6	мл 0,9
Стандартная человеческая плазма	мл 0,1	мл 1,0	мл 0,4	мл 0,1
% от нормы	100	50	10	1

При необходимости можно приготовить дополнительные разведения. Постройте график измеренного времени свертывания (ось ординат) на логарифмической миллиметровой бумаге относительно активности соответствующего фактора в процентах (ось абсцисс). Время свертывания зависит от принципа измерения и, таким образом, также от используемого анализатора гемостаза. Поэтому в каждой лаборатории должны быть приняты собственные стандартные кривые.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: **CONTROL | N**

Патологический диапазон: **CONTROL | P**

Материал контроля качества двух уровней (нормальный и патологический диапазоны) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые 8 часов каждый день, когда выполняются анализы. Контроли следует обрабатывать точно так же, как образцы. В каждой лаборатории должен быть установлен свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контролей, либо на основе доверительного диапазона, установленного в лаборатории. Если значение контролей выходит за границы такого предварительно заданного доверительного диапазона, нужно проверить реагент, кривую калибровки и анализатор гемостаза. Не следует создавать отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Результаты

Считайте содержимое фактора свертывания со стандартной кривой в % от нормы. Если заданное номинальное значение **STANDARD PLASMA** составляет не 100 % от нормы, а, например, только 95 %, умножьте результат считывания с кривой на 0,95. В случае если время свертывания, которое соответствует содержанию фактора свертывания, составляет более 100 % от нормы, потребуются дальнейшие определения с использованием больших разведений образца (например, 1:40). Процент от значения нормы, считанный из стандартной кривой для такого высокого разведения, следует умножить на поправочный коэффициент, соответствующий разведению; например, для разведения 1:40 поправочный коэффициент 2.

Ограничения

Терапевтические дозы гирудина или других прямых ингибиторов тромбина приводят к ложно заниженному значению активности фактора^{7,8}.

Специфические ингибиторы плазменных факторов свертывания также могут изменять реальное значение активности фактора⁹. Частичная активация факторов свертывания вследствие ненадлежащего обращения с образцами может привести к завышенным результатам одного фактора. Волчаночные антикоагулянты могут влиять на РТ и, таким образом, также влиять на определение фактора свертывания¹⁰.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения¹¹

Фактор II 70 до 120 % от нормы

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Для ручных методов диапазон измерений для определения фактора свертывания FII находится в пределах от 1 до приблизительно 100 % от нормы и может быть увеличен до приблизительно 200 % от нормы при использовании большей степени разведения образца (см. выше).

Точность

Исследование воспроизводимости для определения FII проводили на системе BFA с использованием образцов как в нормальном, так и в патологическом диапазоне. Образцы анализировались путем 8 измерений в течение 5 дн. с сохранением кривых калибровки. В результате исследований воспроизводимости получены коэффициенты вариации от 2 до 11 %.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для фактора свертывания II на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2019 г. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 8 % (образцы > 15 % от нормы), в том числе для факторов изменчивости, связанной с используемым реагентом PT, лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

В исследовании определение FII на системе BFA сравнивалось с данными, полученными на другом автоматическом анализаторе гемостаза.

Корреляции привели к следующим результатам:

	n	Угловой коэф- фициент	Константа уравнения [% от нормы]	Коэффициент корреляции
Фактор II	68	1,1	-0,4	0,96

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

FACTOR II DEFICIENT может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 3 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/eIFU.

Источники

1. Peyvandi F, Menegatti M. Treatment of rare factor deficiency in 2016. *Hematology*. 2016;2016:663-9.
2. Lancellotti S, Basso M, De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39:596-606.
3. Halbmayer WM. Rational, high quality laboratory monitoring before, during, and after infusion of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res* 1999; 95: S25-30.
4. Watala C, Golanski J, Kardas P. Multivariate relationships between international normalized ratio and vitamin K-dependent coagulation-derived parameters in normal healthy donors and oral anticoagulant therapy patients. *Thromb J*. 2003 Nov; 1:7.
5. Trotter JK. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 665- 78.
6. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
7. Boogen C, Niederau C, Reinauer H. Assessment of the influence of r-hirudin on coagulometric factor assays [Abstract]. *Ann Hematol*. 1999;78 Suppl:73.
8. Walenga JM, Drenth A, Mayuga M, et al. Effects of Argatroban alone and combined with oral anticoagulation on coagulation parameters. *Blood* 2002; 100: Abstract 4006.
9. Feinstein, DI. Immune coagulation disorders. In: Colman, RW, et al., editors. *Hemostasis and Thrombosis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1003-20
10. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Int Med*. 1997; 127: 177 – 85.
11. Fickenscher K. Analysis of individual coagulation factors. In: Thomas L, editor. *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998: 607-9.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Dade, Innovin и Thromborel являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYMEX является товарным знаком компании SYMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Coagulation Factor VIII Deficient Plasma

реагент Coagulation Factor VIII Deficient Plasma

FACTOR VIII DEFICIENT

C € 0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

FACTOR VIII DEFICIENT — это реагент для диагностики in vitro для использования при количественном стандартизированном ВОЗ определении активности фактора свертывания VIII (FVIII) в человеческой плазме с цитратом натрия в качестве вспомогательного средства диагностики и мониторинга врожденного и приобретенного дефицита FVIII у пациентов с нарушениями свертываемости крови и пациентов, подверженных риску возникновения дефицита FVIII, с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования. Помимо этого коагулометрический анализ FVIII можно использовать для мониторинга FVIII-заместительной терапии.

Резюме и разъяснение

Гемофилия А — это врожденное, связанное с X-хромосомой нарушение свертываемости крови, вызываемое дефицитом фактора VIII (FVIII). Приобретенная гемофилия А FVIII может развиваться из-за наличия FVIII-специфичных ингибиторов. В циркулирующей крови FVIII связан с белком-носителем — фактором Виллебранда (vWF). И FVIII, и vWF — это белки острой фазы, уровень которых повышается в ответ на воспаление и стресс. Высокие уровни FVIII являются основным дозозависимым фактором риска возникновения венозной тромбоэмболии¹⁻³.

FVIII является частью внутреннего пути свертывания, поэтому в случае дефицита FVIII значение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) увеличивается. Для определения активности FVIII применяется одноэтапный анализ свертывания на основе АЧТВ с использованием **FACTOR VIII DEFICIENT**^{4,5}.

Определение FVIII в плазме показано в следующих случаях:

- для уточнения причины увеличения АЧТВ,
- для диагностики врожденного или приобретенного дефицита факторов,
- для мониторинга FVIII-заместительной терапии при гемофилии А,
- для определения диспротеинемии и нарушения синтеза протеинов (в сочетании с иммунохимическими методами).

Принципы выполнения процедуры

Дефицит плазмы в любом из факторов, включающем внутренний путь активации, приведет к продлению частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Плазму, дефицитную на фактор свертываемости, можно использовать для подтверждения дефицита фактора в целом и для

выявления и количественного определения дефицита фактора свертывания крови в плазме крови пациента. Смесь соответствующей плазмы, дефицитной на фактор свертываемости, и плазмы пациентов тестируют при помощи анализа АЧТВ и результаты интерпретируют с помощью стандартной кривой, полученной с разведениями эталона плазмы **STANDARD PLASMA** или нормальной пулированной плазмы, смешанной с дефицитной плазмой. Плазма пациента, дефицитная на определенный фактор, не сможет компенсировать отсутствие фактора в соответствующей плазме, дефицитной на фактор свертываемости, и поэтому приводит к продлению АЧТВ.

Реагенты

Примечание: **FACTOR VIII** **DEFICIENT** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Плазма, обедненная фактором свертывания VIII FACTOR VIII DEFICIENT	<p>Лиофилизированный реагент, содержащий:</p> <ul style="list-style-type: none"> человеческая плазма^a, активность FVIII ≤ 1 % Стабилизатор: D-Маннит (восстановленный: 20 г/л) 	<p>2–8 °C</p> <p>При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.</p>	<p>15–25 °C: восстановленный, 8 ч.^b;</p> <p>–20 °C: восстановленный, 4 нед.^b</p>

^a получают из сборной плазмы отобранных здоровых доноров крови.

^b закрытый исходный флакон

FACTOR VIII **DEFICIENT** производят методом иммуносорбции из нормальной плазмы, и она не содержит антиген соответствующего фактора. Фибриноген присутствует в количестве ≥ 1 г/л, и оставшиеся факторы свертывания присутствуют с уровнем активности > 40 % от нормы.

FACTOR VIII **DEFICIENT** можно подвергнуть одному циклу заморозки и разморозки после восстановления без потери коагуляционной активности. Плазма должна быть хорошо запечатана и заморожена максимально быстро. Разморозку следует осуществлять при температуре 37 °C в течение 10 мин. Размороженную плазму следует использовать в течение 2 ч., если температура хранения составляла от 15 до 25 °C.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).

**ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ**

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике in vitro Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически контаминированные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов**FACTOR VIII DEFICIENT:**

1. Восстановите 1 мл путем добавления дистиллированной или деионизированной воды.
2. Выдержите при 15 мин. не менее 15 до 25 °C.
3. Тщательно встряхните до растворения (не допускайте образования пены).
4. Перед использованием еще раз аккуратно перемешайте.

Реагент АРТТ:

- Использовать согласно соответствующей инструкции по применению.

CaCl₂ **SOLUTION** 0,025 моль/л:

- Нагрейте до 37 °C (не требуется для автоматизированных систем коагуляции с подогреваемыми зондами с реагентами).

Взятие образца и обращение с ним**Забор образца**

Для получения плазмы осторожно смешайте одну часть раствора цитрата натрия с концентрацией 0,11 или 0,13 моль/л (3,2 % или 3,8 %) с девятью частями свежесобранной крови пациента, не допуская образования пены. Центрифугируйте образец крови при 1 500 × g в течение минимум 15 мин. при температуре от 15 до 25 °C⁶.

Хранение образца

Стабильность образцов:

15 до 25 °C	3 ч.
-20 °C	2 нед.

Плазму, которая хранится при температуре -20 °C, необходимо размораживать на водяной бане в течение 10 мин. при температуре 37 °C, аккуратно перемешать, а затем немедленно провести тестирование. Если тестирование не может быть выполнено немедленно, препарат можно хранить в течение не более двух часов при температуре 4 °C до проведения теста (H21-A5)⁶.

Процедура**Предоставленные материалы**

REF	Содержание		
OTXW17	Плазма, обедненная фактором свертывания VIII FACTOR VIII DEFICIENT	8 × →	1 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF OQGS29, OQGS35	Патромтин SL или
REF B4218-1, B4218-2	ACTIN , Актин или
REF B4218-20, B4218-100	ACTIN FS , Актин FS или
REF B4219-1, B4219-2	ACTIN FSL , Актин FSL
REF ORHO37	CaCl ₂ SOLUTION , Хлорид Кальция
REF OQAA33	IMIDAZOLE BUFFER , Имидазоловый буфер или
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд или
REF B4265-35, B4265-37	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer или
–	Физиологический раствор
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
Анализаторы гемостаза ^c , например:	<ul style="list-style-type: none"> • Система Atellica® COAG 360 • Система BCS® XP • BFT II Analyzer • Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 • Система SYSMEX CA-1500 • Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i • Система SYSMEX CS-2500 • Система SYSMEX CS-5100 • Система SYSMEX CN-3000/CN-6000

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

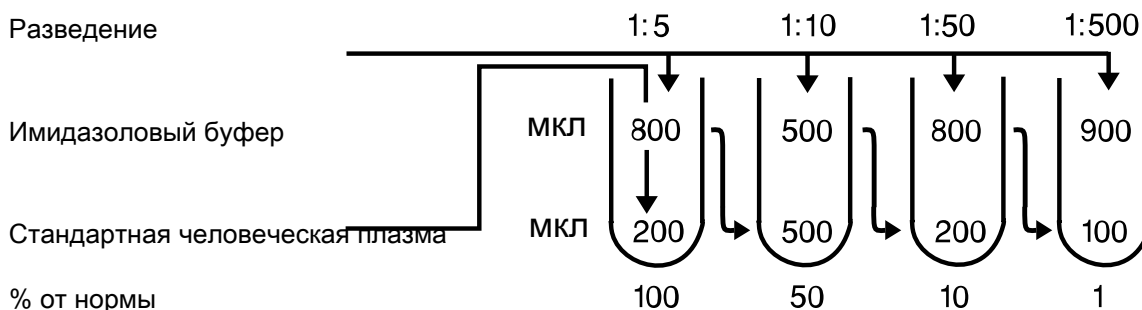
Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение анализа вручную

Предварительно нагреть CaCl ₂ SOLUTION при 37 °C	
Непосредственно перед измерением:	
Разбавить образец плазмы 1:5 в IMIDAZOLE BUFFER (уравновесить при 15–25 °C).	
Наберите пипеткой в пробирку, предварительно нагретую до температуры 37 °C:	
FACTOR VIII DEFICIENT	100 мкл
Плазма (разбавленная)	100 мкл
Реагент АРТТ	100 мкл
Хорошо перемешайте. Инкубировать при 37 °C в течение 2 мин.	
CaCl ₂ SOLUTION (Предварительно нагретый.)	100 мкл
При добавлении CaCl ₂ SOLUTION запустите секундомер или таймер на анализаторе гемостаза и определите время коагуляции.	

Построение стандартной кривой

Используйте эталон плазмы **STANDARD PLASMA** или свежесцитрированную, пулированную плазму крови от не менее 10 здоровых доноров. При помощи **IMIDAZOLE BUFFER** приготовьте разведения, как показано на следующей схеме и определите время свертывания крови, как описано в разделе «Выполнение анализа вручную», стр. 4. Нормированную кривую нужно рассчитать заново, если в инструмент внесены изменения, изменена серия реагента или изменились условия выполнения анализа.



При необходимости можно приготовить дополнительные разведения. Постройте график измеренного времени свертывания крови (ось ординат) на логарифмической миллиметровой бумаге относительно активности соответствующего фактора (ось абсцисс). Время коагуляции зависит от принципа измерения и, таким образом, также от используемого анализатора гемостаза. Поэтому в каждой лаборатории должны быть приняты собственные стандартные кривые.

Внутренний контроль качества

Нормальный **CONTROL | N**

диапазон:

Патологический **CONTROL | P**

диапазон:

Материал контроля качества двух уровней (нормальный и патологический диапазон) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые восемь часов каждый день, когда выполняются анализы. С контролями следует обращаться так же, как и с образцами. В каждой лаборатории должен быть установлен свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контрольных материалов, либо на основе доверительного интервала, установленного в лаборатории. Если значение контрольного материала выходит за границы заданного диапазона, нужно проверить реагент, калибровочную кривую и анализатор гемостаза. Не следует создавать отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Результаты

Считайте содержимое фактора свертываемости со стандартной кривой в % от нормы. Если заданное номинальное значение эталона плазмы **STANDARD PLASMA** не составляет 100 % от нормы, а, например, только 95 %, умножьте результат считывания с кривой на 0,95. В случае, если время свертывания крови, которые соответствуют содержимому фактора свертываемости, составляет более 100 % от нормы, потребуются дальнейшие измерения используя большие разведения образца (например, 1:10). Процент от значения нормы, считанный из стандартной кривой для такого высокого разведения, следует умножить на поправочный коэффициент, соответствующий разведению; например, для разведения 1:10, поправочный коэффициент 2.

Ограничения

Терапевтические дозы гирудина или других прямых ингибиторов тромбина приводят к ложно заниженному значению активности фактора^{7,8}.

Специфические ингибиторы факторов свертывания крови могут изменять реальное значение активности фактора⁹. Частичная активация факторов коагуляции вследствие ненадлежащего обращения с образцами может привести к ложно повышенным результатам одного фактора. В определении одного фактора волчаночный антикоагулянт может повлиять на активность данного фактора. Непараллельность действий может привести к тому, что сразу после разведения в тестовом образце¹⁰ будет присутствовать волчаночный антикоагулянт.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах.

Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются.

Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией

Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения¹¹

Фактор свертывания крови VIII	70 до 150 % от нормы ¹¹
-------------------------------	------------------------------------

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Точность

Результаты всех исследований точности с использованием анализа на фактор VIII показали, что точность (воспроизводимость и внутрилабораторная сходимость/сходимость при использовании одного прибора) при анализе контролей составляет 11 % или менее.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для фактора свертывания VIII на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2018/2019 гг. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 11 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с используемым реагентом АРТТ, лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

В исследовании определение FVIII на системе Atellica® COAG 360 сравнивалось с данными, полученными на другом автоматическом анализаторе гемостаза SYSMEX CS-2000i.

Корреляции привели к следующим результатам:

	n	Угловой коэффициент	Константа уравнения [% от нормы]	Коэффициент корреляции
Фактор свертывания крови VIII	118	0,98	+ 1,03	0,997

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

FACTOR VIII DEFICIENT может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 4 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

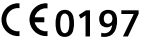
Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elfu.

Источники

1. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. Lancet. 2003;361:1801-9.
2. Franchini M, Mannucci PM. Acquired haemophilia A: A 2013 update. Thromb Haemost. 2013;110:1114-20.
3. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, et al. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. Br J Haematol. 2012;157:653-63.
4. Adcock DM, Strandberg K, Shima M, et al. Advantages, disadvantages and optimization of one-stage and chromogenic factor activity assays in haemophilia A and B. Int J Lab Hematol. 2018;40:621-629.
5. Castellone DD, Adcock DM. Factor VIII Activity and Inhibitor Assays in the Diagnosis and Treatment of Hemophilia A. Semin Thromb Hemost. 2017;43:320-30.
6. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
7. Boogen C, Niederau C, Reinauer H. Assessment of the influence of r-hirudin on coagulometric factor assays [Abstract]. Ann Hematol. 1999;78 Suppl:73.
8. Walenga JM, Drenth A, Mayuga M, et al. Effects of Argatroban alone and combined with oral anticoagulation on coagulation parameters [Abstract]. Blood 2002;100:4006.
9. Feinstein, DI. Immune coagulation disorders. In: Colman, RW, et al., editors. Hemostasis and Thrombosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1003-20
10. Brandt JT, Triplett DA, Rock WA, et al. Effect of lupus anticoagulants on the activated partial thromboplastin time. Arch Pathol Lab Med. 1991;115:109-14
11. Fickenscher K. Analysis of individual coagulation factors. In: Thomas L, editor. Clinical Laboratory Diagnostics. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998: 607-9.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Actin, Atellica, BCS, Dade и Pathromtin являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYMEX является товарным знаком компании SYMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

BC von Willebrand Reagent

реагент BC von Willebrand Reagent

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Для определения ристоцетин-кофакторной активности

Назначение

BC **VWF REAGENT** — это реагент для диагностики in vitro для количественного стандартизированного ВОЗ определения ристоцетин-кофакторной активности фактора фон Виллебранда в человеческой плазме с цитратом натрия, выступающий в качестве вспомогательного средства диагностики врожденного и приобретенного дефицита vWF у пациентов с нарушениями свертываемости крови и пациентов, подверженных риску возникновения дефицита vWF, с помощью автоматических турбидиметрических методов исследования.

Резюме и разъяснение

Болезнь Виллебранда (БВ) — это наиболее частая врожденная геморрагическая гемостазиопатия человека, вызванная снижением содержания или нарушением функции фактора фон Виллебранда (vWF). vWF представляет собой мультимерный высокомолекулярный гликопротеин, обеспечивающий адгезию и агрегацию тромбоцитов посредством связывания с рецептором тромбоцитов — гликопротеином Ib (GPIb) в условиях напряжения сдвига в месте травмы, тем самым участвуя в первичном гемостазе. Более того, vWF служит специфичным белком-носителем фактора VIII (FVIII), защищая FVIII от инактивации и быстрого выведения из организма.

БВ — это наследственное аутосомное заболевание, которое подразделяется на три типа: тип 1 (частичный количественный дефицит vWF), тип 2 (качественные дефекты vWF) и тип 3 (практически полный дефицит vWF). На основании различной структуры мультимера и/или изменения сродства к тромбоцитам БВ типа 2 можно дополнительно разделить на подтипы 2A, 2B и 2M. Тип 2N характеризуется снижением способности к связыванию FVIII без нарушения каких-либо других функций. Эти типы различают с помощью ряда лабораторных анализов активности vWF (например, анализ GPIb-связывания или анализ кофактора ристоцетина, анализ связывания с коллагеном), антигена vWF, функции тромбоцитов (системы PFA), активности FVIII, количества тромбоцитов и анализа мультимеров vWF¹⁻⁶.

Сходными с врожденной БВ клиническими и лабораторными признаками характеризуется приобретенный синдром Виллебранда (СВ), редкая геморрагическая гемостазиопатия, распространенность которой, возможно, занижена^{7,8}. У пациентов со стенозом аорты количество высокомолекулярных мультимеров снижено из-за напряжения сдвига, что является причиной дефицита vWF типа 2A, при котором у пациентов возникает склонность к кровотечениям. Такие явления также развиваются при наличии у пациентов левожелудочковых сердечных помп, дисфункции клапанов, кардиомиопатии или врожденных пороков сердца⁹.

Определение активности vWF в плазме показано в следующих случаях:

- для уточнения причины увеличения АРТТ,
- для диагностики врожденного или приобретенного дефицита vWF,
- для мониторинга уровня vWF при проведении терапии (например, десмопрессинотом или концентратами vWF),
- для различения функциональных и количественных дефицитов (в сочетании с иммунохимическими методами).

С другой стороны отмечено, что уровни vWF повышаются в ответ на стресс, воспаление и эндотелиальные поражения, а также их повышение связано с такими тромботическими осложнениями, как венозная тромбоэмболия и инфаркт миокарда¹⁰. Подобные повышения уровня vWF могут затруднять лабораторную диагностику БВ легкой степени.

Принципы выполнения процедуры

BC **VWF REAGENT** измеряет ристоцетин-кофакторную активность следующим образом: в присутствии ристоцетина фактор фон Виллебранда (кофактор ристоцетина) в испытуемом образце вызывает агрегацию стабилизированных тромбоцитов, содержащихся в реагенте Фактор фон Виллебранда. Процесс агрегации снижает помутнение при наступлении реакции. Анализатор гемостаза измеряет изменение оптической плотности и автоматически определяет ристоцетин-кофакторную активность образца в % от нормы.

Реагенты

Примечание: BC **VWF REAGENT** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Реагент Фактор фон Виллебранда BC VWF REAGENT	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • тромбоциты (восстановленный: ~0,018 г/л) • Ристоцетин (восстановленный: ~0,5 ммоль/л) • EDTA • Стабилизатор • Консервант: <ul style="list-style-type: none"> • азид натрия (восстановленный: ≤0,25 г/л) 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: восстановленный, 2 дн.; 15 °C: восстановленный, 8 ч.

^a открыть флакон

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу siemens-healthineers.com/sds.

BC **VWF** REAGENT

Опасный ингредиент: азид натрия (0,896 % [масс./масс.]).

H412: Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.

P273: Не допускать попадания в окружающую среду. **P501:** Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями.



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике in vitro Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Содержит азид натрия в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию с медным или свинцовым покрытием водоотводных труб, образуя взрывчатые азиды металлов. Во время утилизации смывайте реагенты большим объемом воды, чтобы предотвратить отложение азидов. Утилизация через систему канализации должна соответствовать принятым нормативным требованиям.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Смешайте реагент с количеством дистиллированной воды, указанным на этикетке, при температуре от 15 до 25 °C путем перемешивания (например, при помощи автоматической мешалки типа Heidolph Mixer «Reax control», установленной в диапазоне от 75 до 100 %, 2 × 5 сек.). После этого реагент сразу же готов к использованию. При каждом новом разведении убедитесь, что реагент интенсивно и равномерно перемешан.

Каждый раз перед использованием (т. е. помещением в анализатор) реагент необходимо интенсивно перемешать — точно так же, как во время первоначальной процедуры подготовки.

Забор образца и обращение с ним

Забор образца

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия (0,11 моль/л, 3,2 %) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены. Сразу же обработайте образец крови на центрифуге при 1 500 × g в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре, затем удалите надосадочную плазму.

Хранение образца

Храните при температуре от 15 до 25 °C или замороженным при низкой температуре.

Стабильность образцов:

при температуре 15 до 25 °C:	6 ч.
при температуре ≤ −20 °C	1 мес.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OUBD37	Реагент Фактор фон Виллебранда BC [VWF] [REAGENT] 5 × → 4 мл

Для анализаторов гемостаза без положения перемешивания убедитесь, что реагент ресуспендировали при перемешивании по меньшей мере один раз в 30 мин.

Новую стандартную кривую следует рассчитывать при каждом изменении используемого устройства или изменении лота BC [VWF] [REAGENT].

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
[REF] ORKE41	[CONTROL N], Контрольная плазма, Норма
[REF] OUPZ17	[CONTROL P], Контрольная плазма, Патология
[REF] ORKL17	[STANDARD PLASMA], Стандартная человеческая плазма
Анализаторы гемостаза ^b , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система BCS® XP Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100

^b Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: [CONTROL|N]

Патологический диапазон: [CONTROL|P]

Каждый раз при наполнении системы реагентом, при калибровке и как минимум каждые 8 ч. каждого рабочего дня необходимо обрабатывать два контроля (один с нормальным и один с патологическим диапазоном). Контрольные препараты следует обрабатывать точно так же, как образцы. Измерения выполняются дважды. Полученные результаты должны находиться в установленном диапазоне для контролей, указанном в таблице целевых значений, привязанной к серии. Если измеренное значение контроля выходит за границы допустимого диапазона, нужно проверить анализатор гемостаза, реагент и стандартную кривую. Не создавайте отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Результаты

Ристоцетин-кофакторная активность указывается в % от нормы.

Ограничения

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах

анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

Было показано, что наличие двух последовательностей в гене ФВ может приводить к получению заниженного значения соотношения активности ФВ:RCo¹¹.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

Стандартные интервалы в разных лабораториях различаются и зависят от популяции пациентов, используемых методик, методов, оборудования и серий реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной или более из перечисленных переменных. (Для получения дополнительной информации об установке стандартных интервалов см. документ CLSI EP28 A3c¹².)

Результаты ниже определенного стандартного интервала можно считать индикатором синдрома Виллебранда.

В исследовании, проводимом на образцах от предположительно здоровых испытуемых (n = 185) с использованием системы BCS®, были получены следующие данные (от 5-го до 95-го перцентиля): **от 58 до 172 %, медиана: 99 %** (Группа крови 0: от 49 до 142 %, медиана: 79 %; Группы крови кроме 0: 66 до 183 %, медиана: 121 %).

Существует связь между группой крови (тип АВ0), возрастом и концентрацией фактора фон Виллебранда¹³.

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Точность

В течение пяти дней проводились исследования прецизионности (один цикл в сутки с восьмикратными повторами) путем анализа нормальной и патологической контрольной плазмы. Для образцов обычной контрольной плазмы (n = 80) внутрисерийный коэффициент вариации находился в диапазоне от 8,0 до 9,6 %, в то время как общий КВ находился в диапазоне от 8,0 до 10,3 %. Для образцов патологической контрольной плазмы (n = 80) внутрисерийный коэффициент вариации находился в диапазоне от 6,1 до 16,2 %, в то время как общий КВ находился в диапазоне от 7,6 до 16,9 %.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для ристоцетин-кофакторной активности ФВ с BC [VWF] [REAGENT] на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2019/2020 гг. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 22 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

Сравнительное исследование проводилось с использованием BC [VWF] [REAGENT] и другого доступного в продаже реагента. Всего было протестировано 70 образцов плазмы пациентов (35 образцов от здоровых пациентов и 35 патологических) с помощью обоих методов. В результате регрессионного анализа был определен коэффициент корреляции, составивший 0,94, точка пересечения с осью y — -4,4 % и угловой коэффициент — 0,97.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

BC **VWF** **REAGENT** может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 4 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

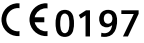
Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

Источники

1. Keesler DA, Flood VH. Current issues in diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Res Pract Thromb Haemost. 2018;1-8. 2017.
2. Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. Blood 2017; 130:2386-2391.
3. De Jong A, Eikenboom J. Developments in the diagnostic procedures for von Willebrand disease. J Thromb Haemost 2016; 14:449-60.
4. Boender J, Kruip MJ, Leebeek FW. A diagnostic approach to mild bleeding disorders. J Thromb Haemost 2016; 14:1507-16.
5. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2014;167:453-65.
6. Lawrie AS, Mackie IJ, Machin SJ, et al. Evaluation of an automated platelet-based assay of ristocetin cofactor activity. Haemophilia. 2011;17:252-6.
7. Mital A. Acquired von Willebrand Syndrome. Adv Clin Exp Med 2016; 25:1337-44.
8. Geisen U, Zieger B, Nakamura L, et al. Comparison of Von Willebrand factor (VWF) activity VWF:Ac with VWF ristocetin cofactor activity VWF:RCo. Thromb Res 2014; 134:246-50.
9. Yasar SJ, Abdullah O, Fay W, et al. Von Willebrand factor revisited. J Interv Cardiol 2018; 31:360-367.
10. Gagnano F, Sperlongano S, Golia E, et al. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. Mediators Inflamm 2017; 2017:5620314.
11. Bodo I, Eikenboom J, Montgomery R, Patzke J, Schneppenheim R, Di Paola J. Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2015; 13: 1345-50.
12. CLSI. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, Approved Guideline – Third Edition. CLSI document **EP28-A3C** [ISBN 1-56238-682-4]. CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2010.
13. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ et al. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood: 1987; 69:1691-5.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

BCS является товарным знаком компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2010–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Batroxobin Reagent

реагент Batroxobin Reagent

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

Batroxobin **REAGENT** — это реагент для диагностики *in vitro* для количественного определения батроксобинового времени в человеческой плазме с цитратом натрия, выступающий в качестве вспомогательного средства при диагностике связанных с фибриногеном нарушений гемостаза у пациентов с признаками нарушения свертываемости крови и пациентов, подверженных риску возникновения кровотечений, с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования.

Для тестирования на батроксобиновое время международный референтный препарат или метод недоступен.

Резюме и разъяснение

Батроксобин представляет собой протеолитический фермент змеиного яда, который вызывает расщепление фибринопептида А из фибриногена, тем самым вызывая свертывание крови. Анализ на батроксобиновое время — это анализ коагуляции, выполняемый для изучения нарушений свертываемости крови, связанных с фибриногеном. Батроксобиновое время коррелирует с концентрацией и функционированием фибриногена; связанные с фибриногеном и полимеризацией фибрина врожденные и приобретенные нарушения (включая повышенный уровень продуктов распада фибрин(оген)а) приводят к увеличению батроксобинового времени¹⁻³.

Сочетание нечувствительного к гепарину батроксобинового времени и чувствительного к гепарину тромбинового времени может использоваться для определения наличия гепарина в образце, как вследствие терапии гепарином, так и вследствие загрязнения гепарином при отборе образца.

Определение батроксобинового времени может быть полезно в следующих случаях:

- для контроля уровня продуктов распада фибрин(оген)а, например при фибринолитической терапии,
- для диагностики серьезного дефицита фибриногена или дисфибриногенемии,
- для разъяснения увеличения тромбинового времени в случаях подозрения на наличие гепарина.

Принципы выполнения процедуры

Batroxobin **REAGENT** добавляют в цитратную плазму и измеряют время, необходимое для образования сгустка.

Реагенты

Примечание: Batroxobin **REAGENT** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
батроксобиновый реагент Batroxobin REAGENT	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Батроксоби^a (восстановленный: ~5,5 БЕ/мл) BSA HEPES Консерванты: <ul style="list-style-type: none"> реакционная масса 5-хлоро-2-метил-2Н-изотиазол-3-он / 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1) (восстановленный: 10 мг/л) 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	≤ –20 °C: восстановленный, 3 мес.; 2–8 °C: восстановленный, 14 дн.; 15–25 °C: восстановленный, 24 ч.; 37 °C: восстановленный, 24 ч.

^a фермент из яда лабарии (*Bothrops atrox*)

Восстановленный реагент можно замораживать и размораживать до трех раз.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).

Предупреждение! Batroxobin **REAGENT**

Опасный ингредиент: реакционная масса 5-хлоро-2-метил-2Н-изотиазол-3-он / 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1) (0,0426 % [масс./масс.]).

H317: Может вызывать аллергическую кожную реакцию. **H411:** Токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями.

P280: Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P261:** Избегать вдыхания пыли. **P273:** Не допускать попадания в окружающую среду. **P302 + P352:** ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом. **P333 + P313:** Если происходит раздражение кожи или появление сыпи: Обратиться к врачу. **P362 + P364:** Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием. **P391:** Ликвидировать просыпания/проливы/утечки. **P501:** Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями.

Осторожно!

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Восстановите содержимое флакона Batroxobin **REAGENT**, добавив в него 5 мл дистиллированной или деионизированной воды, и нагрейте до 37 °C перед анализом.

Перед использованием реагент следует тщательно перемешать.

Взятие образца и обращение с ним

Забор образца

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия (0,11 моль/л) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены. Можно использовать систему с вакуумной пробиркой или шприц. Дополнительную информацию см. в документе CLSI H21-A5. Немедленно обработайте на центрифуге при 1 500 × g в течение не менее 15 мин. при комнатной температуре⁴, удалите надосадочную плазму и храните при температуре от 15 до 25 °C до проведения анализа (макс. 4 ч.).

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OUOV21	батроксобиновый реагент Batroxobin REAGENT 2 × → 5 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORKE41	CONTROL N, Контрольная плазма, Норма или
REF 291070	Си-Трол, контрольная плазма 1 или
REF B4244-10	Ci-Trol CONTROL 1, Си-Трол, контрольная плазма 1, в качестве контроля для нормального диапазона
Анализаторы гемостаза ^b , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система Atellica® COAG 360 Система BCS® XP BFT II Analyzer Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 Система SYSMEX CA-1500 Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100

^b Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Процедура анализа

Наберите пипеткой в пробирку, предварительно нагретую до температуры 37 °C:

Цитратная плазма	100 мкл
Инкубировать при 37 °C в течение 1 мин.	
Batroxobin REAGENT (37 °C!)	200 мкл
При добавлении Batroxobin REAGENT запустите секундомер или таймер на анализаторе гемостаза и определите время коагуляции.	

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: **CONTROL N**, Контрольная плазма, Норма, или

Си-Трол, контрольная плазма 1, или

Ci-Trol **CONTROL 1**, Си-Трол, контрольная плазма 1

Контрольный образец необходимо анализировать в начале серии тестов, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые 8 часов каждый день, когда выполняются тесты.

Контрольные препараты следует обрабатывать точно так же, как образцы. В каждой лаборатории должен быть принят свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контрольных материалов, либо на основе доверительного интервала, установленного в лаборатории. Если измеренное значение контроля находится за пределами ранее установленного доверительного интервала, необходимо проверить реагент и анализатор гемостаза.

Результаты

Результаты приведены в сек.

Ограничения

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах.

Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются.

Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией

Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

От 16 до 22 с.

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерения зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Точность

В исследовании точности, проводимом Siemens Healthineers, коэффициент вариации для воспроизводимости находился в диапазоне от 1,5 до 3,9 %, а для измерений, проведенных в разные дни, он составлял от 0,3 до 3,6 %.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась компанией Siemens Healthineers для батроксобинового времени с Batroxobin **REAGENT** на основе внутренних исследований. Значение КВ % для воспроизводимости составило < 5 % с учетом вариации между исследовательскими центрами.

Сравнение методов

В ходе сравнения Batroxobin **REAGENT** с реагентами от других производителей были получены коэффициенты корреляции 0,918 и 0,986.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

Batroxobin **REAGENT** может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 3 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

Источники

1. Karapetian H. Reptilase time (RT). Methods Mol Biol 2013; 992:273-7.
2. Verhovsek M, Moffat KA, Hayward CP. Laboratory testing for fibrinogen abnormalities. Am J Hematol. 2008; 83:928-31.
3. Cunningham MT, Brandt JT, Laposata M, et al. Laboratory diagnosis of dysfibrinogenemia. Arch Pathol Lab Med 2002; 126:499-505.
4. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document H21-A5 [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Ci-Trol и Dade являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYMEX является товарным знаком компании SYMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Control Plasma P

плазма контрольная Control Plasma P

CONTROL P

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

CONTROL P — это анализируемый контроль, используемый для оценки прецизионности и аналитического отклонения следующих аналитов в патологическом диапазоне:

1. Протромбиновое время (PT)
2. Активированное частичное тромбопластиновое время (APTT)
3. Фибриноген (метод Clauss)
4. Факторы коагуляции II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII и vWF
5. Ингибиторы: Антитромбин III, белок C, белок S, α_2 -антиплазмин, C1-ингибитор
6. Плазминоген
7. Тромбиновое время^a

Значения определяли при помощи реагентов Siemens Healthineers на механических и фотооптических анализаторах гемостаза.

^a Доступность приложения и присвоенного значения может зависеть от страны.

Реагенты

Примечание: **CONTROL P** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Контрольная плазма, Патология CONTROL P	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • Человеческая плазма^b • Стабилизатор <ul style="list-style-type: none"> • HEPES (восстановленный: 12 г/л) 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	от 15–25 °C: восстановленный, 4 ч. ^c ; ≤ –20 °C: восстановленный, 4 нед. ^c

^b получают из сборной плазмы отобранных здоровых доноров крови.

^c закрытый исходный флакон

Во избежание контактной активации системы коагуляции препарат поставляется в силиконизированных флаконах.

CONTROL P не содержит консервантов.

Восстановленный **CONTROL P** можно подвергнуть одному циклу заморозки и разморозки. Замораживать восстановленную контрольную плазму следует максимально быстро в плотно закрытом контейнере. Разморозку следует осуществлять при температуре 37 °C в течение 10 мин. Восстановленная контрольная плазма не должна находиться при температуре от 15 до 25 °C в течение более 2 ч. после размораживания.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу siemens-healthineers.com/sds.



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике *in vitro* Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

1. Восстановите **CONTROL P** путем добавления 1,0 мл дистиллированной или деионизированной воды.
2. Тщательно встряхните до растворения (не допускайте образования пены).
3. Выдержите при от 15 до 25 °C не менее 15 мин.
4. Перед использованием снова тщательно встряхните.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание	
OUPZ17	Контрольная плазма, Патология CONTROL P Таблица присвоенных значений и диапазонов для конкретных лотов и методов	10 × → 1 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
Анализаторы гемостаза ^d , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система Atellica® COAG 360 Система BCS® XP BFT II Analyzer Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 Система SYSMEX CA-1500 Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100 Система SYSMEX CN-3000/CN-6000

^d Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Использовать с соответствующими реагентами в соответствии с указаниями, приведенными в инструкциях по использованию реагентов. Анализ **CONTROL P** следует проводить следует обрабатывать как минимум каждые 8 ч. для анализов, запущенных для исследования образцов пациента в этот период. Контрольный материал следует обрабатывать после каждого построения новой калибровочной кривой и каждой замены флакона с реагентом. Если значения по контрольному материалу выпадают из заданного диапазона, может потребоваться повторная калибровка. Если значения по контрольному материалу находятся вне диапазона, не включайте результаты исследования в отчет.

Ожидаемые значения

Ожидаемые значения представлены в прилагаемой таблице целевых значений, привязанных к серии и методу. Эти значения приведены только в качестве ориентировочных; рекомендуется, чтобы каждая лаборатория установила собственный целевой диапазон.

Значения могут быть введены через устройство хранения данных на системе Atellica® COAG 360 и системе BCS® XP.

Ограничения методики

Если используется анализатор гемостаза с другими принципами измерения, полученные значения времени свертывания могут отличаться от приведенных значений.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.
siemens-healthineers.com

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica и BCS являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Berichrom® Protein C

реагент Berichrom Protein C

C€0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Реагенты для определения активности протеина С

Назначение

Berichrom **PROTEIN C** — это реагент для диагностики *in vitro* для количественного стандартизированного ВОЗ определения активности протеина С в человеческой плазме с цитратом натрия, выступающий в качестве вспомогательного средства диагностики врожденного или приобретенного дефицита протеина С у пациентов, которые подвержены риску возникновения дефицита протеина С или у которых предполагается такой дефицит, с помощью автоматических и/или ручных хромогенных методов исследования.

Резюме и разъяснение

Протеин С — витамин К-зависимый зимоген, который играет базовую роль в регуляции процессов тромбоза и гемостаза. Физиологическая активация протеина С происходит на поверхности клеток эндотелия, ускоряясь под действием тромбомодулина. Активированный протеин С (APC — activated protein C) вместе с кофактором — протеином S, ограничивает выработку тромбина, инактивируя активированные факторы коагуляции Фактор V и FVIII за счет ограниченного протеолиза. APC также обеспечивает мощную клеточную защиту и обладает сильным противовоспалительным действием¹.

Врожденный гетерозиготный дефицит протеина С обнаруживается примерно у 3 % всех пациентов с впервые диагностированным тромбозом вен без злокачественных заболеваний, и его имеют до 9 % пациентов с тромбозом вен в возрасте до 70 лет; риск тромбоза вен при наличии этого дефицита повышается в 7 раз. Гомозиготный дефицит протеина С без должной антикоагулянтной или заместительной терапии часто несовместим с жизнью и может проявляться у новорожденных в виде молниеносной пурпуры и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)².

Определение активности протеина С является частью панели тестов на тромбофилию^{2–4}. Диагноз дефицита протеина С должен ставиться только после того, как будут исключены другие, приобретенные причины дефицита протеина С.

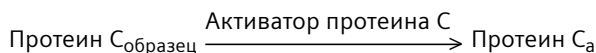
Приобретенный дефицит протеина С может возникать, в частности, на фоне терапии варфарином или другими антагонистами витамина К, дефицита витамина К, заболеваний печени, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, почечной недостаточности, тромбоза, от проксимального до острого, и после хирургических вмешательств. Уровень протеина С снижается во время эпизодов внутрисосудистого свертывания и при сепсисе³.

Активность протеина С можно определять хромогенными и коагулометрическими методами. Из-за нарушения карбоксилирования протеина С, вызванного терапией антагонистами

витамина К, при определении коагулометрическими методами значения активности занижены по сравнению с полученными при использовании хромогенных методов².

Принцип метода

Протеин С в образце пациента активируется с помощью специфического активатора из змеиного яда. Получившийся белок С_а анализируют с помощью кинетического теста путем измерения увеличения поглощения света при 405 нм. В основе анализа лежат следующие реакции:



Реагенты

Примечание: Berichrom **PROTEIN C** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
«Berichrom® Протеин Си» Berichrom PROTEIN C			
ACTIVATOR	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> экстракт яда змеи Agkistrodon contortrix (восстановленный: ≤ 0,6 Е/мл) Стабилизатор 	2–8 °С При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	37 °С: восстановленный, 8 ч.; 2–8 °С: восстановленный, 2 нед.; ≤ –20 °С: восстановленный, 4 нед.
SUBSTRATE	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> p- Glu-Pro-Arg-MNA (восстановленный: 4 ммоль/л) 	2–8 °С При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	37 °С: восстановленный, 1 нед.; 2–8 °С: восстановленный, 6 нед.; ≤ –20 °С: восстановленный, 6 мес.
ACTIVATOR DILUENT	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> полиэтиленгликоль Цезия хлорид Консервант: <ul style="list-style-type: none"> азид натрия (< 1 г/л) pH 8,25	2–8 °С При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °С: сразу после вскрытия, 6 мес.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).

Berichrom PROTEIN C ACTIVATOR

Опасный ингредиент: экстракт яда змеи *Agkistrodon contortrix*.
Может вызвать аллергическую реакцию.

Осторожно!**Berichrom PROTEIN C ACTIVATOR**

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Содержит азид натрия в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию с медным или свинцовым покрытием водоотводных труб, образуя взрывчатые азиды металлов. Во время утилизации смывайте реагенты большим объемом воды, чтобы предотвратить отложение азидов. Утилизация через систему канализации должна соответствовать принятым нормативным требованиям.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов**Berichrom PROTEIN C ACTIVATOR**

Растворите содержимое флакона в указанном на этикетке количестве Berichrom PROTEIN C ACTIVATOR DILUENT.

Berichrom PROTEIN C SUBSTRATE

содержимое флакона растворите в указанном на этикетке количестве дистиллированной воды.

Перед использованием вновь осторожно перемешайте.

Образцы**Забор образца**

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия 0,11 моль/л (3,2 %) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены. Сразу же обработайте образец крови на центрифуге при 1 500 × g в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре. Дополнительную информацию см. в руководстве CLSI H21-A5⁵.

Хранение образца

Стабильность образцов:

≤ -20 °C 1 мес.

15 до 25 °C 8 ч.

Размораживать хранимую при температуре ≤ -20 °C плазму следует в течение 10 мин. при температуре 37 °C, после чего выполнить анализ не позднее чем через 8 ч.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OUVV15	«Berichrom® Протеин Си» Berichrom PROTEIN C
	Активатор протеина С 3 × → 10 мл Berichrom PROTEIN C ACTIVATOR
	субстратный реагент 3 × → 3 мл Berichrom PROTEIN C SUBSTRATE
	HEPES-буфер 1 × 30 мл Berichrom PROTEIN C ACTIVATOR DILUENT
OUVV17	«Berichrom® Протеин Си» Berichrom PROTEIN C
	Активатор протеина С 4 × → 5 мл Berichrom PROTEIN C ACTIVATOR
	субстратный реагент 2 × → 3 мл Berichrom PROTEIN C SUBSTRATE
	HEPES-буфер 1 × 30 мл Berichrom PROTEIN C ACTIVATOR DILUENT

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд или
REF B4265-37	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer или
–	Изотонический физиологический раствор
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
–	Уксусная кислота 20 % (только для двухточечного метода)
Анализаторы гемостаза ^a , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система Atellica® COAG 360 Система BCS® XP Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 Система SYSMEX CA-1500 Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100

^a Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Процедура анализа

Вручную

Полумикроанализ:

Кювета: длина пути 1 см

Длина волны: 405 нм

Температура теста: 37 °C

Перед выполнением теста Berichrom **PROTEIN C** **ACTIVATOR**, Berichrom **PROTEIN C** **SUBSTRATE** и пластиковые кюветы/пробирки необходимо предварительно нагреть до температуры 37 °C.

А. Схема пипетирования для кинетического метода

Полумикроанализ	
Образец плазмы	100 мкл
Berichrom PROTEIN C ACTIVATOR	1 000 мкл
Перемешайте и инкубируйте в течение ровно 5 мин. при температуре 37 °C.	
Субстратный реагент	200 мкл
Перемешайте и определите $\Delta A_{405 \text{ нм/мин}}$ По прошествии прибл. 15 сек. определите поглощение света и одновременно запустите секундомер. Ровно через 60–120 сек. снова определите поглощение света, путем вычитания рассчитайте соответствующие значения $\Delta A/\text{мин}$ и затем вычислите среднее значение двух результатов ΔA .	

Оценка, кинетический метод

Расчет фактора:

$$F_L = \frac{\text{Целевое значение (\% от нормы)}_{\text{стандартная плазма}}}{\Delta A/\text{мин}_{\text{стандартная плазма}}}$$

Умножьте $\Delta A/\text{мин}$ образцов на полученный коэффициент; это будет содержание протеина C в % от нормы.

$$\text{Протеин } C_{\text{образец}} (\% \text{ от нормы}) = F_L \times \Delta A/\text{мин}_{\text{образец}}$$

В. Схема пипетирования для двухточечного метода

	Образец	Холостой образец
Образец плазмы	100 мкл	100 мкл
Berichrom PROTEIN C ACTIVATOR	1 000 мкл	–
Изотонический физиологический раствор	–	1 000 мкл
Перемешайте и инкубируйте в течение ровно 5 мин. при температуре 37 °C.		
Субстратный реагент	200 мкл	200 мкл
Сразу же перемешайте и одновременно запустите секундомер. Ровно через 5 мин. добавьте:		
Уксусная кислота 20 %	1 000 мкл	1 000 мкл
Сразу же перемешайте и определите поглощение света в сравнении с холостым раствором в течение 60 мин.		

Оценка, двухточечный метод

Расчет фактора:

$$F_L = \frac{\text{Целевое значение (\% от нормы)}_{\text{стандартная плазма}}}{A_{\text{стандартная плазма}}}$$

Умножьте значение поглощения света образца на полученный фактор.

$$\text{Протеин } C_{\text{образец}} (\% \text{ от нормы}) = F_L \times A_{\text{образец}}$$

Примечания

1. Удвоение объемов, используемых в испытуемых смесях, или их сокращение в два раза не влияет на расчет или внутренний коэффициент пересчета лаборатории.
2. F_L — это коэффициент пересчета, установленный в лаборатории, который требуется определить только один раз в ходе выполнения серии анализов. Этот метод оценки в основном эквивалентен оценке методом стандартной кривой.
3. Расчет внутреннего коэффициента лаборатории F_L и/или стандартной кривой следует повторять при каждой замене оборудования или использовании нового лота Berichrom **PROTEIN C**.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон:

CONTROL N

Патологический диапазон:

CONTROL P

Для каждой калибровки необходимо обрабатывать два контроля (один с нормальным и один с патологическим диапазоном) как минимум каждые 8 ч. каждого рабочего дня. Контроли следует обрабатывать точно так же, как образцы. В каждой лаборатории должен быть принят свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контролей, либо на основе доверительного диапазона, установленного в лаборатории. Если измеренное значение контролей выходит за границы предварительно установленного доверительного диапазона, необходимо проверить реагенты, внутренний коэффициент лаборатории F_L и/или кривую калибровки и анализатор гемостаза. Не создавайте отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Ограничения методики

У пациентов, получающих терапию апротинином, может быть получено ошибочно заниженное значение активности протеина С⁶.

Гемолизированные образцы не подходят для определения протеина С.

Из-за очень редких дефектов протеина С типа IIb на участках связывания субстрата результаты могут находиться в стандартном диапазоне³.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются.

Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией

Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

70 до 140 % от нормы⁷

Ожидаемые значения для здоровых лиц в различных лабораториях варьируются, что зависит от используемой методики; поэтому каждая лаборатория должна определить или проверить собственные ожидаемые значения для конкретной популяции пациентов с учетом методики и оборудования.

Особые рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений составляет от 10 до 150 % от нормы.

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Прецизионность и воспроизводимость

Коэффициент вариации для значений протеина С, находящихся в стандартном диапазоне, ото дня ко дню составил 1,9 %. Коэффициент вариации для значений, находящихся в патологическом диапазоне, ото дня ко дню составил 0,4 %.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для протеина С с Berichrom **PROTEIN C** на основе информации о проверке квалификации в 2019/2020 гг. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 7 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

При сравнении Berichrom **PROTEIN C** с другими иммунохимическими и хромогенными методами коэффициенты корреляции были 0,90 или выше⁸.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

Berichrom **PROTEIN C** может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 4 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

Библиография

1. Dinarvand P, Moser K. Protein C Deficiency. Arch Pathol Lab Med. 2019 Jan 31.
2. Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for protein C deficiency. Am J Hematol 2010;85(6):440-2.
3. Marlar RA, Gausman JN. Laboratory testing issues for protein C, protein S, and antithrombin. Int J Lab Hematol. 2014;36:289-95.
4. Kottke-Marchant K, Comp P. Laboratory issues in diagnosing abnormalities of protein C, thrombomodulin, and endothelial cell protein C receptor. Arch Pathol Lab Med. 2002;126(11):1337-48.
5. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
6. Espana F, Estelles A, Griffin JH, et al. Aprotinin (Trasylo) is a competitive inhibitor of activated protein C. Thromb Res. 1989; 56: 751-6.

7. Kraus M. Protein C, protein S, factor V Leiden. In: Thomas L, ed. Clinical Laboratory Diagnostics. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft. 1998: 621-5.
8. Sturk A, Morrien-Salomons WM, Huisman MV, et al. Analytical and clinical evaluation of commercial protein C assays. Clin Chim Acta. 1987; 165: 263-70.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Berichrom и Dade являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2010–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Test Thrombin Reagent

реагент Test Thrombin Reagent

TEST THROMBIN

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

TEST THROMBIN REAGENT — это реагент для диагностики *in vitro* для количественного определения тромбинового времени в плазме крови человека с цитратом натрия, выступающий в качестве вспомогательного средства при диагностике связанных с фибриногеном нарушений гемостаза у пациентов с признаками нарушения свертываемости крови и пациентов, подверженных риску возникновения кровотечений, с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования.

Для тестирования на тромбиновое время международный референтный препарат или метод недоступен.

Резюме и разъяснение

Анализ на тромбиновое время — это скрининговый анализ коагуляции, обычно выполняемый для изучения связанных с кровотечениями нарушений. Тромбиновое время отражает кинетику формирования и полимеризации фибрина и коррелирует с концентрацией и функционированием Фибриноген; связанные с Фибриноген и полимеризацией фибрина врожденные и приобретенные нарушения (включая повышенный уровень продуктов распада фибрин(оген)а) приводят к увеличению тромбинового времени¹⁻³.

Помимо этого, тромбиновое время дозозависимо увеличивается в ответ на применение нефракционированного гепарина и прямых ингибиторов тромбина. Тромбиновое время может использоваться для определения присутствия гепарина, парентеральных прямых ингибиторов тромбина, таких как аргатробан и бивалирудин, и перорального прямого ингибитора тромбина — дабигатрана⁴⁻⁶.

Определение тромбинового времени может быть полезно в следующих случаях:

- при выявлении нарушений формирования фибрина (например, дисфибриногенемии или присутствия продуктов распада фибрин(оген)а в результате фибринолитической терапии) или при подозрении на серьезный дефицит фибриногена¹⁻³,
- при оценке применения парентеральных прямых ингибиторов тромбина, например аргатробана⁵,
- для исключения присутствия даже низкого уровня дабигатрана⁶.

В сочетании с нечувствительным к гепарину батроксобиновым временем тромбиновое время может использоваться для определения наличия гепарина в образце, как вследствие терапии гепарином, так и вследствие загрязнения гепарином при отборе образца.

Принципы выполнения процедуры

Тромбин преобразует содержащийся в образце плазмы Фибриноген в фибрин, из-за чего образуется тромб. Принцип метода состоит в измерении времени, необходимого на формирование этого тромба.

Реагенты

Примечание: **TEST THROMBIN** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Тест Тромбин реагент			
TEST THROMBIN			
REAGENT	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Тромбин, бычий (восстановленный: 1,5 МЕ/мл) BSA 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	37 °C: восстановленный, 8 ч.; 15–25 °C: восстановленный, 10 ч.; 2–8 °C: восстановленный, 7 дн.; ≤ –20 °C: восстановленный, 4 нед.
REAGENT DILUENT	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> HEPES (25 ммоль/л) реакционная масса 5-хлоро-2-метил-2Н-изотиазол-3-он / 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1) pH 7,4	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–25 °C: сразу после вскрытия, 12 нед.

Восстановленный **TEST THROMBIN** **REAGENT** можно однократно заморозить в оригинальном флаконе.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).

TEST THROMBIN | REAGENT DILUENT

Опасный ингредиент: реакционная масса 5-хлоро-2-метил-2Н-изотиазол-3-он / 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1).

Может вызвать аллергическую реакцию.

Осторожно!**TEST THROMBIN | REAGENT**

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Чтобы восстановить содержимое флакона **TEST THROMBIN | REAGENT**, растворите его в указанном на этикетке количестве **TEST THROMBIN | REAGENT DILUENT**.

Методы ручного анализа: перед выполнением анализа нагрейте раствор реагента до температуры 37 °C в оригинальном флаконе или пластиковой пробирке.

Рекомендованные компанией Siemens Healthineers автоматические анализаторы гемостаза предварительно нагревают раствор реагента автоматически.

Перед использованием вновь осторожно перемешайте.

Взятие образца и обращение с ним**Забор образца**

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия 0,11 моль/л (3,2 %) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены. Немедленно обработайте на центрифуге (не менее 1 500 г/л в течение как минимум 15 мин.), удалите надосадочную плазму и храните при температуре от 15 до 25 °C до проведения анализа. Дополнительную информацию см. в документе CLSI H21-A5⁷.

Хранение образца

Стабильность образцов при температуре от 15 до 25 °C: 4 ч.

Анализ содержащих гепарин образцов должен быть выполнен не позднее чем через 2 ч.

Процедура**Предоставленные материалы**

REF	Содержание	
OWHM13	Тест Тромбин реагент TEST THROMBIN	
	Тест Тромбин реагент TEST THROMBIN REAGENT	10 × → 5 мл
	буферный раствор TEST THROMBIN REAGENT DILUENT	1 × 50 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма или
REF 291070	Си-Трол, контрольная плазма 1 или
REF B4244-10	Си-Трол CONTROL 1 , Си-Трол, контрольная плазма 1, в качестве контроля для нормального диапазона
Анализаторы гемостаза ^a , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система Atellica® COAG 360 BFT II Analyzer Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 Система SYSMEX CA-1500 Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100

^a Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение анализа вручную

Наберите пипеткой в пробирку, предварительно нагретую до температуры 37 °C:	
Цитратная плазма	100 мкл
	Инкубировать при 37 °C в течение 60 сек.
TEST THROMBIN (предварительно нагретый до 37 °C)	200 мкл
	При добавлении реагента запустите секундомер или таймер на коагулометре и определите время свертывания.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: Си-Трол, контрольная плазма 1, **CONTROL 1** или **CONTROL N**

Контроли качества необходимо анализировать в начале серии тестов, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые 8 ч. каждый день, когда выполняются анализы. Контроли следует обрабатывать точно так же, как образцы. В каждой лаборатории должен быть принят свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контролей, либо на основе диапазона, установленного в лаборатории. Если измеренное значение контролей выходит за границы предварительно установленного диапазона, необходимо проверить реагент и анализатор гемостаза. Не создавайте отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Результаты

Результат приводится в секундах.

Ограничения

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их

ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Вынос следов тромбина может повлиять на последующие анализы свертываемости крови. По возможности используйте только пластиковые материалы однократного применения.

Ожидаемые значения

От 14 до 21 сек.

Систематические отклонения от этого диапазона могут быть вызваны используемым инструментом. При необходимости лаборатории должны устанавливать собственный референтный интервал.

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Точность

В отдельном исследовании образцов нормальной плазмы ручным методом коэффициент вариации внутри серии анализов составляет 2,0 % (n = 20), а от дня ко дню — 3,0 % (n = 10).

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для тромбинового времени с **TEST THROMBIN** **REAGENT** на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2020 г. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 7 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

При сравнении тестов, выполненных с помощью **TEST THROMBIN** **REAGENT** и других доступных в продаже реагентов для определения тромбинового времени и с использованием образцов нормальной и содержащей гепарин плазмы, коэффициент корреляции составил 0,803.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.
siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

TEST THROMBIN может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 4 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по

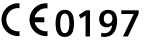
применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

Источники

1. Hayward CP, Moffat KA. Laboratory testing for bleeding disorders: strategic uses of high and low-yield tests. *Int J Lab Hematol* 2013; 35:322-33.
2. Verhovsek M, Moffat KA, Hayward CP. Laboratory testing for fibrinogen abnormalities. *Am J Hematol*. 2008; 83:928-31.
3. Hill M, Dolan G. Diagnosis, clinical features and molecular assessment of the dysfibrinogenaemias. *Haemophilia*. 2008; 14:889-97.
4. Peters GL, Erwin PB, Pitlick MK, et al. Utilization of coagulation assays in clinical therapeutics. *Pharmacotherapy* 2013; 33:1214-22.
5. Beiderlinden M, Werner P, Bahlmann A, et al. Monitoring of argatroban and lepirudin anticoagulation in critically ill patients by conventional laboratory parameters and rotational thromboelastometry - a prospectively controlled randomized double-blind clinical trial. *BMC Anesthesiol*. 2018; 18:18.
6. Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, et al. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. *Pharmacotherapy*. 2017; 37:236-248 doi: 10.1002/phar.1884.
7. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, Ci-Trol и Dade являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Berichrom® F XIII

реагент Berichrom F XIII

C € 0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

Berichrom® F XIII — это реагент для диагностики *in vitro*, предназначенный для количественного стандартизированного ВОЗ определения активности FXIII в человеческой плазме с цитратом натрия и используемый в качестве вспомогательного средства диагностики и мониторинга врожденного и приобретенного дефицита FXIII у пациентов, которые подвержены риску возникновения дефицита FXIII или у которых предполагается такой дефицит, с помощью автоматических хромогенных методов исследования.

Помимо этого, анализ Berichrom® F XIII можно использовать для мониторинга заместительной терапии FXIII.

Резюме и разъяснение

Фактор свертывания XIII (FXIII) присутствует в плазме и тромбоцитах. FXIII плазмы состоит из 2 А-субъединиц и 2 В-субъединиц. После активации FXIII тромбином трансглутаминаза Фактор XIIIa катализирует образование пептидных связей между смежными молекулами фибриновых мономеров, обеспечивая тем самым механическую и химическую стабильность фибринового сгустка. Фибрин, не образующий ковалентных поперечных связей, имеет повышенную чувствительность к фибринолизу^{1,2}.

Врожденный дефицит FXIII представляет собой нарушение свертываемости крови, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. У лиц, страдающих этим заболеванием, наблюдаются кровоизлияния в мягкие ткани, гемартроз и гематомы. Гомозиготный дефицит FXIII встречается очень редко, примерно у 1 на 4 миллиона человек, при этом уровни FXIII обычно составляют < 10 %. Тяжелые формы врожденного дефицита FXIII с уровнями < 4 – 5 % связаны с высоким риском внутримозгового кровоизлияния, и большинство таких пациентов получают концентрат FXIII в качестве долгосрочной профилактики¹⁻⁵. У гетерозиготных носителей заболевание обычно протекает бессимптомно, однако у женщин могут наблюдаться повторяющиеся случаи спонтанного прерывания беременности^{1,2}. Приобретенный дефицит FXIII может развиваться из-за повышенного потребления FXIII или из-за присутствия специфических ингибиторов FXIII⁶.

Определение активности FXIII является предпочтительным методом скрининга и диагностики дефицита FXIII^{3,5,7,8}.

Определение активности FXIII в плазме показано в следующих случаях:

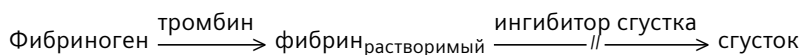
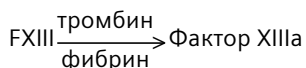
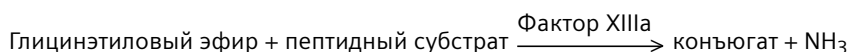
- для диагностики врожденного или приобретенного дефицита фактора FXIII,
- для дифференциальной диагностики геморрагического диатеза,
- при наблюдении пациентов с риском кровотечений в периоперационном периоде,
- для мониторинга FXIII-заместительной терапии при дефиците FXIII.

Принципы выполнения процедуры

Содержащийся в образце FXIII преобразуется под действием тромбина в Фактор XIIIa. Фибрин, образованный тромбином, также повышает скорость этой реакции. Перед проведением анализа фибриноген не удаляется, поскольку это может привести к потере FXIII. Вместо этого с

помощью ингибирующего агрегацию пептида предотвращается образование сгустков из фибрина, образованного действием тромбина и содержащегося в растворе.

Фактор XIIIa связывает определенный пептидный субстрат с глицинэтиловым эфиром, высвобождая таким образом аммиак. Высвобожденный аммиак определяется затем в параллельной ферментативной реакции. Снижение НАДН измеряется путем мониторинга коэффициента поглощения при 340 нм⁹.



Реагенты

Примечание: Berichrom® F XIII можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Berichrom® F XIII			
ACTIVATOR	<p>Лиофилизированный реагент, содержащий:</p> <ul style="list-style-type: none"> Тромбин, бычий (восстановленный: 10 МЕ/мл) гли-про-арг-проала-амид (восстановленный: 2 г/л) Хлорид кальция (восстановленный: 1,2 г/л) Гексаметрина бромид (восстановленный: 10 мг/л) BSA Буфер: <ul style="list-style-type: none"> Бицин (восстановленный: 0,1 моль/л) Консервант: <ul style="list-style-type: none"> азид натрия (восстановленный: ≤0,5 г/л) <p>pH 8,3</p>	<p>2–8 °C</p> <p>При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.</p>	<p>37 °C: восстановленный, 8 ч.;</p> <p>15–25 °C: восстановленный, 2 дн.;</p> <p>2–8 °C: восстановленный, 1 нед.;</p> <p>–20 °C: восстановленный, 6 мес.</p>

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
ACTIVATOR DILUENT	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> NADH (восстановленный: 0,5 г/л) BSA Консервант: <ul style="list-style-type: none"> азид натрия (восстановленный: ≤ 0,5 г/л) 	2–8 °С При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	н/д
DETECTION REAGENT	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> GLDH (восстановленный: 20 МЕ/мл) синтетический пептид^a (восстановленный: 2,4 г/л) АДФ Глицин-этилэфир-гидрохлорид (восстановленный: < 4,0 г/л) α-кетоглутарат (восстановленный: 2,7 г/л) BSA Буфер: <ul style="list-style-type: none"> HEPES (восстановленный: 10 ммоль/л) Консервант: <ul style="list-style-type: none"> азид натрия (восстановленный: < 1,0 г/л) pH 6,5	2–8 °С При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	37 °С: восстановленный, 8 ч.; 15–25 °С: восстановленный, 2 дн.; 2–8 °С: восстановленный, 1 нед.; –20 °С: восстановленный, 6 мес.

^a в качестве субстрата для FXIII

Признаки истечения срока годности: Отсутствие признаков вакуума при открытии флакона; затруднения при восстановлении реагента; невоспроизводимые результаты.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Стабильность смеси реагентов

Температура	Смесь реагентов
37 °С	4 ч.
15–25 °С	8 ч.
2–8 °С	2 дн.
–20 °С	2 мес.

Данные о стабильности смеси реагентов применяются, если используются недавно восстановленные отдельные реагенты. Если смесь реагентов изготавливается из отдельных реагентов, которые уже были восстановлены и затем хранились, ее следует использовать немедленно.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу siemens-healthineers.com/sds.



Опасность! Berichrom F XIII [DETECTION REAGENT]

Опасный ингредиент: азид натрия (4,07 % [масс./масс.]), Глицин-этилэфир-гидрохлорид (> 15,6 % [масс./масс.]).



H311: Токсично при попадании на кожу. **H302:** Вредно при проглатывании. **H318:** Вызывает серьезные повреждения глаз. **H411:** Токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями.



P264: После работы тщательно вымыть руки. **P280:** Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P273:** Не допускать попадания в окружающую среду. **P312:** Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту в случае плохого самочувствия. **P361 + P364:** Немедленно снять всю загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием. **P391:** Ликвидировать просыпания/проливы/утечки. **P305 + P351 + P338:** ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. **P310:** Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. **P501:** Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями.



Опасность! Berichrom F XIII [ACTIVATOR DILUENT]

Опасный ингредиент: азид натрия (8,33 % [масс./масс.]).

H311: Токсично при попадании на кожу. **H302:** Вредно при проглатывании. **H411:** Токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями.



P264: После работы тщательно вымыть руки. **P280:** Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P273:** Не допускать попадания в окружающую среду. **P312:** Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту в случае плохого самочувствия. **P361 + P364:** Немедленно снять всю загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием. **P391:** Ликвидировать просыпания/проливы/утечки. **P501:** Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями.



Предупреждение! Berichrom F XIII [ACTIVATOR]

Опасный ингредиент: азид натрия (1,98 % [масс./масс.]).

H302 + H312: Вредно при проглатывании или при контакте с кожей. **H412:** Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.

P264: После работы тщательно вымыть руки. **P280:** Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P273:** Не допускать попадания в окружающую среду. **P312:** Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту в случае плохого самочувствия. **P501:** Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями.

Berichrom F XIII [ACTIVATOR]

Опасный ингредиент: Тромбин, бычий (0,265 % [масс./масс.]).

Может вызвать аллергическую реакцию.

Осторожно!

Berichrom F XIII [ACTIVATOR], Berichrom F XIII [ACTIVATOR DILUENT], Berichrom F XIII [DETECTION REAGENT]

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Содержит азид натрия в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию с медным или свинцовым покрытием водоотводных труб, образуя взрывчатые азиды металлов. Во время утилизации смывайте реагенты большим объемом воды, чтобы предотвратить отложение азидов. Утилизация через систему канализации должна соответствовать принятым нормативным требованиям.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Berichrom F XIII **ACTIVATOR DILUENT**: растворите в 5 мл дистиллированной или деионизированной воды.

Berichrom F XIII **ACTIVATOR**: восстановите с помощью 5 мл Berichrom F XIII **ACTIVATOR DILUENT**.

Berichrom F XIII **DETECTION REAGENT**: растворите в 5 мл дистиллированной или деионизированной воды.

Дальнейшее приготовление зависит от метода проведения анализа. Для автоматической обработки с помощью анализатора гемостаза см. информацию в соответствующем справочном руководстве/краткой инструкции. Выполнение анализа вручную описано в разделе «Выполнение анализа вручную», стр. 6.

Взятие образца и обращение с ним

Забор образца

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия (0,11 моль/л (3,2 %)) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены. Немедленно отцентрифугируйте при 1 500 × g в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре¹⁰.

Хранение образца

Стабильность образцов:

–20 °C	2 мес.
2 до 8 °C	24 ч.
15 до 25 °C	8 ч.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OWSU11	Berichrom® F XIII
	Berichrom® F XIII Activator Reagent/ Berichrom® F XIII Активирующий реагент Berichrom F XIII ACTIVATOR 3 × → 5 мл
	Berichrom® F XIII NADH Reagent/ Berichrom® F XIII Реагент НАДН Berichrom F XIII ACTIVATOR DILUENT 3 × → 5 мл
	Berichrom® F XIII Detection Reagent/ Berichrom® F XIII Проявляющий реагент Berichrom F XIII DETECTION REAGENT 3 × → 5 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология

Артикул	Описание
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд или
REF B4265-37	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer
–	Изотонический физиологический раствор
Анализаторы гемостаза ^b , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система Atellica® COAG 360 Система BCS® XP Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100

^b Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение анализа вручную

Для выполнения анализа смешайте необходимый объем реагента, используя в равных частях **ACTIVATOR** и **DETECTION REAGENT**. Данные о стабильности см. в разделе «Стабильность смеси реагентов», стр. 3.

Кювета: толщина 10 мм

Длина волны: 340 нм

Температура проведения анализа: 37 °C

Перед началом анализа предварительно нагрейте смесь реагентов и пластиковые кюветы или пробирки до температуры 37 °C.

Образец	100 мкл
Смесь реагентов	1 000 мкл

Смешайте, затем начинайте измерять при 340 нм. Чтобы выполнить измерения, используйте регистрирующий прибор, подключенный к фотометру, и выполните оценку с помощью скорости изменения коэффициента поглощения (ΔA/мин) после достижения линейной фазы (примерно через 5 мин.); или считывайте коэффициент поглощения ровно через 5–10 мин. и подсчитайте изменения коэффициента поглощения в минуту.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: **CONTROL N**

Патологический диапазон: **CONTROL P**

Материал контроля качества двух уровней (нормальный и патологический диапазон) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые 8 ч. каждый день, когда выполняются анализы. Контрольные препараты следует обрабатывать точно так же, как образцы. В каждой лаборатории должен быть принят свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контрольных материалов, либо на основе значений, полученных для контролей в лаборатории. Если измеренное контрольное значение выходит за пределы заданного доверительного диапазона, следует проверить реагенты, внутренний лабораторный фактор F_L или нормированную кривую и анализатор гемостаза. Не создавайте отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Результаты

Скорость изменения коэффициента поглощения после достижения линейной фазы (примерно через 5 мин.) будет пропорциональна активности FXIII.

Результаты можно оценить с помощью коэффициента (F_L) либо с помощью стандартной кривой. Для расчета коэффициента используется **STANDARD PLASMA** в качестве образца при двойном определении. Для расчета стандартной кривой используется **STANDARD PLASMA** в

различных разведениях (с помощью изотонического физиологического раствора) при двойном определении.

Расчет фактора:

$$F_L = \frac{\text{целевое значение (\% от нормы)}_{\text{Стандартная человеческая плазма}}}{\Delta A / \text{мин}_{\text{Стандартная человеческая плазма}}}$$

Умножьте $\Delta A / \text{мин}$ образца на полученный коэффициент; это показывает FXIII в % от нормы.

$$FXIII_{\text{Образец}} (\% \text{ от нормы}) = F_L \times \Delta A / \text{мин}_{\text{Образец}}$$

Расчет нового внутреннего коэффициента лаборатории F_L или стандартной кривой следует повторять при каждой замене оборудования или использовании новой серии Berichrom® F XIII.

Ограничения

Содержание FXIII может быть занижено или завышено^{9,11,12}, если уровень аммиака в образцах будет высоким (> 0,5 ммоль/л). При необходимости определите концентрацию аммиака и снова измерьте ее для Фактор XIII с помощью образцов, разведенных в изотоническом физиологическом растворе, затем умножьте полученные результаты на коэффициент разведения.

Очень низкая (< 0,8 г/л) и очень высокая (> 6,0 г/л) концентрация фибриногена может привести к ложному низкому результату определения активности FXIII. Если концентрация фибриногена превышает 6,0 г/л, образец должен быть предварительно разведен изотоническим физиологическим раствором в соотношении 1:2 или 1:3.

Неспецифическая реакционная способность компонентов образца может привести к получению завышенных значений активности FXIII¹¹.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

70 до 140 % от нормы¹³

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений составляет от 5 до 150 % от нормы.

Диапазон измерения зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Точность

Коэффициент вариации в рамках серии тестов составил 5 % для **CONTROL N** и 4 % для **CONTROL P**.

Коэффициент вариации ото дня ко дню составил 6 % для **CONTROL N** и 4 % для **CONTROL P**.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для анализа на фактор свертывания XIII с помощью Berichrom® F XIII на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2020/2021 гг. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 11 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

Для других методов определения FXIII (иммуноэлектрофорез по Лауреллу, тест на стабильность сгустка) были получены коэффициенты корреляции 0,8 и 0,82¹⁴.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

[siemens-healthineers.com](https://www.siemens-healthineers.com)

Текущая версия краткой инструкции

Berichrom® F XIII может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 5 по выделенной ссылке ниже:

[siemens-healthineers.com/rg](https://www.siemens-healthineers.com/rg)

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через [siemens-healthineers.com/elFU](https://www.siemens-healthineers.com/elFU).

Библиография

1. de Moerloose P, Schved JF, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. Haemophilia. 2016; 22 Suppl 5:61-5.
2. Menegatti M, Palla R, Boscarino M, et al. Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds. J Thromb Haemost. 2017;15(9):1728-36.
3. Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, et al. Factor XIII And Fibrinogen SSC Subcommittee Of The ISTH. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. J Thromb Haemost. 2011 Jul;9(7):1404-6.
4. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, et al. European Network of Rare Bleeding Disorders Group. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. J Thromb Haemost. 2012 Apr;10(4):615-21.
5. Dorgalaleh A, Tabibian S, Hosseini MS, et al. Diagnosis of factor XIII deficiency. Hematology. 2016 Aug;21(7):430-9.
6. Karimi M, Peyvandi F, Naderi M, et al. Factor XIII deficiency diagnosis: Challenges and tools. Int J Lab Hematol 2018;40(1):3-11.
7. Durda MA, Wolberg AS, Kerlin BA. State of the art in factor XIII laboratory assessment. Transfus Apher Sci 2018;57(6):700-704.
8. Yan MTS, Rydz N, Goodyear D, et al. Acquired factor XIII deficiency: A review. Transfus Apher Sci 2018;57(6):724-730.
9. Solleder E, Demuth D, Pfeiffer C, et al. Klinische Prüfung eines neues photometrischen Tests zur Bestimmung der Faktor XIII-Aktivität im Plasma. Lab Med. 1992; 16: 48–53.
10. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document H21-A5 [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.

11. Ajzner É, Muszbek L. Prophylactic and perioperative replacement therapy for acquired factor XIII deficiency: a rebuttal. J Thromb Haemost. 2004; 2: 2075-7.
12. Kanno N, Kaneko M, Suzuki A, et al. Evaluated Factor XIII Activity Using the Berichrom FXIII Chromogenic Assay onto the Fully automated Coagulation Analyzer CS-2000i-Based on Comparisons with Universal Biochemical Analyzer and Antigen Method-. Sysmex Journal Int.2013;23:1–8.
13. Fickenscher K. Factor XIII (F XIII). In: Clinical and Laboratory Diagnostics, Thomas L, ed. Frankfurt/Main, Germany: TH Books Verlagsgesellschaft, 1998: 612-3.
14. Fickenscher K, Aab A, Stüber W: A Photometric Assay for Blood Coagulation Factor XIII. Thromb Haemostas. 1991; 65: 535-40.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
LOT	Номер партии	REF	Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность	IVD	Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно	CE	Символ CE
CE 0197	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.	CONTENTS	Содержание
	Объем восстановленного раствора	LEVEL	Уровень
	Беречь от солнечных лучей	WARNING	Осторожно!
DANGER	Опасность!	RxOnly	Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
UDI	Штрихкод идентификации устройства (UDI)	REACH xx/xx/xx	Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Berichrom и Dade являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Berichrom® Antithrombin III (A)

реагент Berichrom Antithrombin III (A)

C€0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

Berichrom **AT III** — это реагент для диагностики *in vitro* для количественного стандартизированного ВОЗ определения антитромбина в человеческой плазме с цитратом натрия в качестве вспомогательного средства диагностики и мониторинга врожденного и приобретенного дефицита антитромбина у пациентов, которые подвержены риску возникновения дефицита антитромбина или у которых предполагается такой дефицит, с помощью автоматических хромогенных методов исследования. Помимо этого Berichrom **AT III** можно использовать для мониторинга заместительной терапии антитромбином.

Резюме и разъяснение

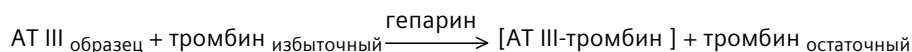
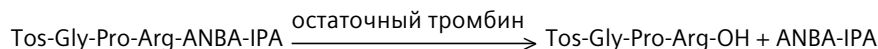
Антитромбин (АТ) — это естественный антикоагулянт, циркулирующий в плазме в концентрации от 112 до 140 мг/л, период полувыведения которого составляет от 2 до 3 дн. Этот ингибитор сериновой протеазы (серпин) необратимо ингибирует не только тромбин и Фактор Ха, но и Фактор IXa, Фактор XIa, Фактор XIIa, калликреин и плазмин^{1,2}. Ингибирование тромбина и фактора Фактор Ха АТ ускоряется примерно тысячекратно в присутствии гепарансульфата (*in vivo*) или гепарина.

Генетически обусловленный дефицит АТ связан с высоким риском возникновения тромбозмболических состояний, которые обычно появляются в молодом (< 40 лет) возрасте. Наследственный дефицит АТ классифицируется как дефицитные состояния типов I и II, где дефицит типа I (количественный), как правило, вызван сниженной секрецией функционально нормального АТ в кровь, а дефициты типа II (качественные) представляют собой качественные дефекты, приводящие к выработке вариантного белка со сниженной функцией.

АТ синтезируется в печени; приобретенный дефицит АТ развивается вследствие сокращения выработки, повышения потребления белка или потери белка на фоне таких состояний, как ДВС (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), сепсис, немедленные гемолитические реакции при переливании, повышенная потеря белка при нефротическом синдроме, тромботическая микроангиопатия, злокачественные заболевания, острые тромботические эпизоды и терапия с применением аспарагиназы. Приобретенный дефицит АТ связан с гиперкоагуляционными или истощающими состояниями^{1,2}. Для проведения диагностики у пациентов с тромбофилией, у которых предполагается наличие наследственного или приобретенного дефицита АТ, рекомендуется выполнять анализ хромогенной активности, например Berichrom **AT III**³⁻⁵.

Принципы выполнения процедуры

Антитромбин III в образце преобразуется с помощью гепарина в прямой ингибитор и деактивирует имеющийся тромбин. Остаточное содержание тромбина определяется с помощью кинетического теста, который измеряет увеличение коэффициента поглощения при 405 нм в соответствии со следующей реакцией:



Изменение коэффициента поглощения обратно пропорционально активности антитромбина III в образце.

Реагенты

Примечание: Berichrom [AT III] можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Берихром Антитромбин III Berichrom [AT III]			
REAGENT THR	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Тромбин, бычий Гепарин натрия, свиной Апротинин 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: восстановленный, 2 нед. ^a ; –20 °C: восстановленный, 3 мес. ^a
SUBSTRATE	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Tos-Gly-Pro-Arg-ANBA-IPA (восстановленный: 4 ммоль/л^b) 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: восстановленный, 6 нед. ^a ; –20 °C: восстановленный, 6 мес. ^a
REAGENT THR DILUENT	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> TRIS/HCl (100 ммоль/л) NaCl (8,7 г/л) Консервант: <ul style="list-style-type: none"> азид натрия (< 1 г/л) 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: сразу после вскрытия, 6 мес. ^a

^a закрытый исходный флакон

^b концентрация в рабочем растворе

Восстановленный **REAGENT THR** можно замораживать и размораживать в оригинальном флаконе до пяти раз.

Восстановленный **SUBSTRATE** можно замораживать и размораживать в оригинальном флаконе до десяти раз.

Не превышайте период стабильности, указанный в таблице.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу siemens-healthineers.com/sds.

Berichrom AT III REAGENT THR

Опасный ингредиент: Тромбин, бычий (0,233 % [масс./масс.]).

Может вызвать аллергическую реакцию.

Осторожно!

Berichrom AT III REAGENT THR

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Содержит азид натрия в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию с медным или свинцовым покрытием водоотводных труб, образуя взрывчатые азиды металлов. Во время утилизации смывайте реагенты большим объемом воды, чтобы предотвратить отложение азидов. Утилизация через систему канализации должна соответствовать принятым нормативным требованиям.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

REAGENT THR:

Перед использованием восстановите с количеством REAGENT THR DILUENT, указанным на этикетке, и инкубируйте в течение 30 мин. при температуре от 15 до 25 °C.

Чтобы обеспечить гомогенность реагента, после восстановления и непосредственно перед использованием аккуратно смешайте растворенные реагенты.

SUBSTRATE:

Разведите содержимое флакона дистиллированной или деионизированной водой в объеме, указанном на этикетке флакона.

Примечание: Убедитесь, что SUBSTRATE полностью растворился.

Забор образца и обращение с ним

Забор образца

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия (0,11 моль/л или 3,2 %) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены. Можно использовать систему с вакуумной пробиркой или шприц. Дополнительную информацию см. в документе CLSI H21-A5⁶.

Центрифугируйте немедленно на скорости не менее 1 500 × g в течение ≥ 15 мин.

Хранение образца

Стабильность образцов:

–20 °C	1 мес.
2 до 8 °C	2 дн.
15 до 25 °C	4 ч.

Плазма, которая хранится при температуре –20 °С, должна быть разморожена в течение 10 мин. при температуре 37 °С, после чего тест должен быть выполнен в течение 2 ч.

Повторно не замораживать.

Использовать плазму неразбавленной.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OWWR17	Берихром Антитромбин III Berichrom AT III
	Тромбиновый реагент Berichrom AT III REAGENT THR 6 × → 5 мл
	Субстратный реагент Berichrom AT III SUBSTRATE 3 × → 3 мл
	Буферный раствор Berichrom AT III REAGENT THR DILUENT 1 × 30 мл
OWWR15	Берихром Антитромбин III Berichrom AT III
	Тромбиновый реагент Berichrom AT III REAGENT THR 6 × → 15 мл
	Субстратный реагент Berichrom AT III SUBSTRATE 6 × → 3 мл
	Буферный раствор Berichrom AT III REAGENT THR DILUENT 1 × 100 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
REF OQAA33	IMIDAZOLE BUFFER , Имидазоловый буфер, или
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд, или
REF B4265	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer, или
–	Изотонический физиологический раствор
–	Дистиллированная или деионизированная вода без консервантов
Анализаторы гемостаза ^c , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система Atellica® COAG 360 Система BCS® XP Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 Система SYSMEX CA-1500 Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Процедура анализа

Система пипетирования (пример)

Цитратная плазма	10 мкл
REAGENT THR	600 мкл
	Хорошо перемешайте. Инкубировать при 37 °C в течение 3 мин.
SUBSTRATE	100 мкл
	Определите $\Delta A_{405 \text{ нм}}$ / мин.

Оценка

Анализ производится автоматически в анализаторе гемостаза.

Расчет стандартной кривой

Нормированная кривая рассчитывается на основе автоматического определения различных степеней разведения эталона плазмы **STANDARD PLASMA**. Нормированную кривую нужно рассчитать заново, если в используемый инструмент внесены изменения, сменилась используемая партия Berichrom **AT III** (A) или изменились условия выполнения анализа.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: **CONTROL N**

Патологический диапазон: **CONTROL P**

Материал контроля качества двух уровней (нормальный и патологический диапазон) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые восемь часов каждый день, когда выполняются анализы. В каждой лаборатории должен быть принят свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контрольных материалов, либо на основе контрольных значений, полученных в лаборатории. Если измеренное значение контрольного материала выходит за пределы заданного диапазона, нужно проверить реагенты, нормированную кривую и анализатор гемостаза. Не создавайте отчет с результатами анализа пациента, пока проблема не выяснена, не устранена и не зарегистрирована.

Ограничения

Применение терапевтических доз гирудина или других прямых ингибиторов тромбина приведет к ошибочно повышенной активности антитромбина III.

Некоторые очень редкие генетические разновидности с пониженной функциональной активностью, например, антитромбин III Basel, могут выдавать результаты, которые находятся в референтном диапазоне.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

Результаты этого анализа всегда следует интерпретировать, принимая во внимание анамнез пациента, клиническую картину и другие объективные данные.

Ожидаемые значения

В одном из исследований у практически здоровых пациентов с использованием одной из партий Berichrom **АТ III** были получены следующие результаты:

	n	Медиана [% от нормы]	% Стандартный интервал	
			2,5 Перцентиль [% от нормы] ^d	97,5 Перцентиль [% от нормы] ^d
Система BCS®/Система BCS® XP	309	–	79,4	112

^d Для взрослых

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующем справочном руководстве к прибору.

Специфичность

Входящий в состав тромбинового реагента аprotинин блокирует активность любых присутствующих в образце⁷ плазминов.

Интерференцию кофактора гепарина II можно не учитывать, так как бычий тромбин используется для проведения анализа⁸.

Контрацептивы, применяемые в рамках гормонозаместительной терапии, могут снижать концентрацию АТ в плазме на 10 %⁹.

Пероральная антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К, например варфарином или кумарином, может приводить к повышению активности АТ¹⁰.

Чувствительность

Предел количественного определения (ПКО) анализа Антитромбин III/Berichrom **АТ III** зависит от прибора, на котором выполняется анализ, и был определен как 2,6–9,4 % от нормы.

Точность

Прецизионность анализа Berichrom **АТ III** (А) рассчитывали с использованием **CONTROL N** и **CONTROL P** на системе SYSMEX CA - 1500 в течение 5 дн. путем 8-кратного определения.

Коэффициент вариации в сериях составил 1,3 % и 2,7 % для **CONTROL N** и **CONTROL P** соответственно. День за днем он составлял 4,6 % и 7,6 % соответственно.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для Berichrom® Антитромбин III (А) на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2019 г. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 6 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с партией, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

Регрессионный анализ результатов позволил получить следующие уравнения.

	n	Угловой коэффициент	Константа уравнения [% от нормы]	Коэффициент корреляции
Berichrom АТ III (A) с Berichrom АТ III (с ручным разведением) на Hitachi 717	111 ^e	0,98	– 3,7	0,99

^e диапазон: 25–150 % от нормы

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

Berichrom **АТ III** может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 4 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

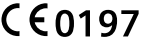
Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

Источники

1. Maclean PS, Tait RC. Hereditary and acquired antithrombin deficiency: epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs*. 2007;67:1429-40.
2. Kottke-Marchant K, Duncan A. Antithrombin deficiency – issues in laboratory diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:1326-36.
3. Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for antithrombin deficiency. *Am J Hematol*. 2010;85:947-50.
4. Luxembourg B, Delev D, Geisen C, et al. Molecular basis of antithrombin deficiency. *Thromb Haemost*. 2011;105:635-46.
5. Marlar RA, Gausman JN. Laboratory testing issues for protein C, protein S, and antithrombin. *Int J Lab Hematol*. 2014;36:289-95.
6. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
7. Wendel HP, Heller W, Gallimore MJ. Aprotinin in therapeutic doses inhibits chromogenic peptide substrate assays for protein C. *Thromb Res*. 1994;74:543-8.
8. Friberger P, Egberg N, Holmer E, et al. Antithrombin assay - the use of human or bovine thrombin and the observation of a „second“ heparin cofactor. *Thromb Res*. 1982; 25: 433-6.
9. Lichte A. Chapter 2.7.1 in: Bruhn HD, Schambeck C, Hach-Wunderle V, editors. *Hämostaseologie für die Praxis*. Schattauer GmbH; 2007
10. Thomas L., Chapter 16. in: *Clinical Laboratory Diagnostics (Labor und Diagnose)* [electronic Edition, mobile application form (app)]. TH Books; 2016.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Berichrom и Dade являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2010–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Multifibren® U

реагент Multifibren U

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

Мультифибрен Ю (Multifibren® U) — это реагент для диагностики *in vitro* для количественного определения фибриногена в человеческой плазме с цитратом натрия с помощью автоматических и ручных коагулометрических методов исследования, выступающий в качестве вспомогательного средства диагностики врожденного и приобретенного дефицита фибриногена или нарушения его функции у пациентов с нарушениями свертываемости крови и пациентов, подверженных риску возникновения дефицита фибриногена.

Определение фибриногена с помощью Мультифибрен Ю (Multifibren® U) стандартизировано относительно эталонных методов — метода Ратноффа и Мензи и метода Кьельдаля.

Реагент Мультифибрен Ю (Multifibren® U) также может использоваться в качестве вспомогательного средства при диагностике и мониторинге потребления фибриногена у пациентов, подверженных риску возникновения диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) или имеющих его признаки.

Резюме и разъяснение

Фибриноген — гликопротеин с молекулярной массой 340 кДа, синтезирующийся в печени, необходим для формирования сгустка фибрина. При расщеплении фибриногена тромбином образуются мономеры фибрина, спонтанно полимеризующиеся с образованием первоначально нестабильного сгустка фибрина, который затем стабилизируется под действием Фактор XIIIa. Снижение уровня фибриногена или нарушение его функции часто повышает риск кровотечений^{1–4}.

На функцию и качество фибриногена в плазме могут влиять как наследственные, так и приобретенные нарушения:

- Наследственные нарушения могут приводить к снижению концентрации фибриногена (гипофибриногенемии) или дисфункции белка (дисфибриногенемии). Дисфибриногенемия может быть связана с кровотечением и/или тромбозом^{1–3,5}.
- Приобретенный дефицит фибриногена может быть следствием его повышенного потребления (например, диссеминированного внутрисосудистого свертывания⁶, фибринолитической терапии), снижения синтеза при тяжелом заболевании печени или гемодилизии⁴.

Мультифибрен Ю (Multifibren® U) — это реагент для количественного определения нормально функционирующего фибриногена модифицированными методом Клаусса. Определение фибриногена в плазме показано в следующих случаях:

- для диагностики врожденного или приобретенного дефицита фибриногена,
- для мониторинга фибриногенозамещающей терапии.

Поскольку фибриноген реагирует как белок «острой фазы», его уровень в плазме повышается в ответ на острое или хроническое воспаление, например возникшее в результате инфекции,

травмы, хирургического вмешательства, острого нарушения сердечной деятельности или рака. Было продемонстрировано, что повышенные уровни фибриногена связаны с повышенным риском значительных сердечно-сосудистых осложнений, а также смертности несосудистого генеза^{1,7}.

Принципы выполнения процедуры

Модификация метода по Клауссу.

Цитратная плазма крови коагулируется посредством создания значительного избытка тромбина. При этом время коагуляции зависит, главным образом, от содержания фибриногена в образце.

Реагенты

Примечание: Мультифибрен Ю (Multifibren® U) можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Мультифибрен Ю (Multifibren® U)	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Тромбин, бычий (восстановленный: 50 МЕ/мл) гли-про-арг-проала-амид^a (восстановленный: 0,15 г/л) Хлорид кальция (восстановленный: 1,5 г/л) Гексаметрина бромид полиэтиленгликоль Хлорид натрия TRIS/HCl бычий сывороточный альбумин Консервант: <ul style="list-style-type: none"> азид натрия (восстановленный: < 1 г/л) 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	37 °C: восстановленный, 8 ч.; 15–25 °C: восстановленный, 1 д.; 2–8 °C: восстановленный, 5 дн.; ≤ –20 °C: восстановленный, 2 мес.

^a пептид, замедляющий агрегацию фибрина

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).

**Опасность! Мультифибрен Ю (Multifibren® U)**

Опасный ингредиент: азид натрия (3,47 % [масс./масс.]), Тромбин, бычий (1,71 % [масс./масс.]). **H311:** Токсично при попадании на кожу. **H302:** Вредно при проглатывании. **H334:** При вдыхании может вызывать аллергию или симптомы астмы или затруднение дыхания. **H411:** Токсично для водных организмов с долгосрочными последствиями.



P261: Избегать вдыхания пыли. **P264:** После работы тщательно вымыть руки. **P280:**

Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. **P273:** Не допускать попадания в окружающую среду. **P304 + P340:** ПРИ ВДЫХАНИИ: Вынести человека на свежий



воздух и обеспечить ему удобное для дыхания положение. **P342 + P311:** При наличии респираторных симптомов: Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту. **P312:** Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту в случае плохого самочувствия. **P361 + P364:** Немедленно снять всю загрязненную одежду и выстирать ее перед повторным использованием. **P391:** Ликвидировать просыпания/проливы/утечки. **P501:** Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями.

Осторожно!

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Содержит азид натрия в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию с медным или свинцовым покрытием водоотводных труб, образуя взрывчатые азиды металлов. Во время утилизации смывайте реагенты большим объемом воды, чтобы предотвратить отложение азидов. Утилизация через систему канализации должна соответствовать принятым нормативным требованиям.

Утилизируйте опасные или биологически контаминированные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Растворите Мультифибрен Ю (Multifibren® U) в дистиллированной или деионизированной воде объемом, указанном на этикетке.

Перед использованием вновь осторожно перемешайте.

Перед выполнением измерений нагрейте реагенты до температуры 37 °C (не требуется для автоматизированных анализаторов гемостаза с подогревом проб реагентов).

Взятие образца и обращение с ним**Забор образца**

Смешайте 1 часть раствора цитрата натрия 0,11 моль/л (3,2 %) с 9 частями венозной крови.

Обработайте образец крови на центрифуге при 1 500 × g в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре.

Удалите надосадочную плазму и храните при температуре от 15 до 25 °C до проведения анализа.

Хранение образца

Стабильность образцов:

15 до 25 °C 4 ч.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OWZG19	Мультифибрен Ю (Multifibren® U) 10 × → 2 мл Таблица оценки для конкретных лотов и анализаторов
OWZG23	Мультифибрен Ю (Multifibren® U) 10 × → 5 мл Таблица оценки для конкретных лотов и анализаторов

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF OQVK11	FIBRINOGEN CALIBRATOR, Набор калибраторов фибриногена
REF OQAB45	KAOLIN, Каолиновая суспензия, для коагулометра «Фибринтаймер» (BFT II)
REF ORKE41	CONTROL N, Контрольная плазма, Норма
REF 291070	Си-Трол, контрольная плазма 1, или
REF B4244-10	Ci-Trol CONTROL 1, Си-Трол, контрольная плазма 1, в качестве контроля для нормального диапазона
REF OUPZ17	CONTROL P, Контрольная плазма, Патология (BCS® XP)
Анализаторы гемостаза ^b , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система Atellica® COAG 360 Система BCS® XP BFT II Analyzer Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 Система SYSMEX CA-1500

^b Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Процедура анализа

Перед использованием доведите Мультифибрен Ю (Multifibren® U) до температуры 37 °C.	
Наберите пипеткой в пробирку, предварительно нагретую до температуры 37 °C:	
Образец	100 мкл
	Инкубировать при 60 сек. в течение 37 °C.
Мультифибрен Ю (Multifibren® U) (37 °C)	200 мкл
	Определите время свертывания крови

Автоматически:

См. главу «Реагенты», стр. 2.

Выполнение калибровки

Расчет референсной кривой выполнен с использованием FIBRINOGEN CALIBRATOR.

Данные калибраторы подвергаются анализу как образцы в определенном анализаторе гемостаза. Графическое отображение полученных значений лучше всего выполняется в логарифмическом формате.

Новую референсную кривую следует рассчитывать при каждом изменении используемого устройства или изменении лота Мультифибрен Ю (Multifibren® U).

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: **CONTROL N**
 Си-Трол, контрольная плазма 1, Ci-Trol **CONTROL 1**, или
 Патологический диапазон: **CONTROL P**

Материал контроля качества двух уровней (нормальный и патологический диапазон) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые восемь часов каждый день, когда выполняются анализы. Контрольные препараты следует обрабатывать точно так же, как образцы. В каждой лаборатории должен быть принят свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контрольных материалов, либо на основе доверительного интервала, установленного в лаборатории. Если контрольные значения выходят за пределы такого предварительно заданного диапазона, нужно проверить реагенты, калибровочную кривую и анализатор гемостаза. Не создавайте отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Результаты

Результаты можно оценивать либо с помощью прилагаемой таблицы, либо с помощью референсной кривой, рассчитанной в лаборатории.

Концентрации фибриногена приводятся в г/л. Данные, представленные в оценочной таблице, действительны только для реагентов с соответствующим номером партии, а также для указанных анализаторов гемостаза.

Отдельную нормативную кривую следует рассчитать для каждого анализатора гемостаза, автоматический он или нет.

Нормативные кривые из оценочной таблицы можно проверить с помощью отрицательной **CONTROL N**, Си-Трол, контрольная плазма 1, или с помощью положительной **CONTROL P**. Если измеренные результаты находятся за пределами указанного диапазона, следует рассчитать референсную кривую, специфическую для данной лаборатории.

Ограничения

Продукты распада фибрин(оген)а приводят к увеличению времени свертывания крови и, следовательно, к снижению выхода фибриногена. Гепарин (до 2 Е/мл) не влияет на результаты анализа. Терапия прямыми ингибиторами тромбина, например гирудином, может способствовать снижению выхода⁸.

Дабигатран может приводить к получению заниженных значений фибриногена при определении методом Клаусса с использованием Мультифибрен Ю (Multifibren® U)⁹.

Прямые ингибиторы тромбина могут приводить к интерференции при анализе на фибриноген методом Клаусса. Результаты анализа образцов пациентов, проходящих терапию прямыми ингибиторами тромбина, следует интерпретировать с осторожностью¹⁰.

Заменители плазмы крови, содержащие гидроксиэтилкрахмал (ГЭК), могут помешать анализу. Некоторые анализаторы гемостаза в серии KC 4/10/40 могут выдавать ложные результаты при выполнении анализа.

При искусственно приготовленных (например, разведенных) образцах контрольной плазмы для нижнего диапазона некоторых производителей выход может превышать заявленный диапазон, если матрица образцов недостаточно похожа на плазму. В таких случаях рекомендуется использовать патологическую контрольную плазму от Siemens Healthineers.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены

изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения

От 1,8 до 3,5 г/л¹¹

Систематические отклонения от этого диапазона могут определяться особенностями конкретного устройства. Может понадобиться рассчитать референтный диапазон, специфический для данной лаборатории.

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Основной диапазон измерения составляет от 0,6 г/л до 8,0 г/л, на некоторых анализаторах гемостаза он может быть расширен. Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Точность

Точность Мультифибрэн Ю (Multifibren® U) в системе BCS® рассчитывали с помощью **CONTROL N** и **CONTROL P** в течение 5 дн. в 8-кратных сериях.

Коэффициент вариации в рамках серии тестов составил 2,9 % и 7,2 % для **CONTROL N** и **CONTROL P** соответственно. Для измерений, проведенных в разные дни, он составлял 1,6 % и 3,4 %.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для фибриногена с реагентом Мультифибрэн Ю (Multifibren® U) на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2019 г. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 8 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

Мультифибрэн Ю (Multifibren® U) может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 4 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по

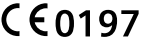
применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elfu.

Источники

1. Verhovsek M, Moffat KA, Hayward CP. Laboratory testing for fibrinogen abnormalities. *Am J Hematol.* 2008; 83:928-31.
2. Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, et al. Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol* 2003;121(3):396-404.
3. de Moerloose P, Schved JF, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. *Haemophilia.* 2016; 22 Suppl 5:61-5.
4. Besser MW, MacDonald SG. Acquired hypofibrinogenemia: current perspectives. *J Blood Med* 2016; 7:217-225.
5. Hill M, Dolan G. Diagnosis, clinical features and molecular assessment of the dysfibrinogenaemias. *Haemophilia.* 2008; 14:889-97.
6. Toh CH, Alhamdi Y, Abrams ST. Current Pathological and Laboratory Considerations in the Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation. *Ann Lab Med.* 2016; 36:505-12.
7. Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA.* 2005; 294:1799-809.
8. Dempfle CE, Keller A, Kirchner A, Heene DL. The influence of hirudin on plasma fibrinogen assays. *Thromb Haemost.* 1998; 80: 716-7.
9. Moffat KA. Plasma Testing in the Clinical Coagulation Laboratory: New drugs, new problems. September 13, 2014.
10. Zhang L, Yang J, Zheng X, Fan Q, Zhang Z: Influences of argatroban on five fibrinogen assays. *Int J Lab Hematol.* 2017 Dec;39(6):641-644. doi: 10.1111/ijlh.12719.
11. Wagner C, Dati F. Fibrinogen. In: Thomas L, editor. *Clinical Laboratory Diagnostics.* Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998: 609-12.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Ci-Trol, Dade и Multifibren являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYMEX является товарным знаком компании SYMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Coagulation Factor VII Deficient Plasma

реагент Coagulation Factor VII Deficient Plasma

FACTOR VII DEFICIENT

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

FACTOR VII DEFICIENT — это реагент для диагностики *in vitro* для количественного стандартизированного ВОЗ определения активности фактора свертывания VII (FVII) в человеческой плазме с цитратом натрия, выступающий в качестве вспомогательного средства диагностики врожденного и приобретенного дефицита FVII у пациентов с нарушениями свертываемости крови и пациентов, подверженных риску возникновения дефицита FVII, с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования.

Резюме и разъяснение

Фактор свертывания VII (FVII) является частью внутреннего пути системы коагуляции, поэтому в случае дефицита FVII значение протромбинового времени (PT) увеличивается. У некоторых пациентов с дефицитом FVII могут возникать кровотечения. Уровень FVII и других факторов свертывания витамин К-зависимого протромбинового комплекса снижается под действием антикоагулянтной терапии антагонистами витамина K¹⁻³.

Для определения активности FVII применяется одноэтапный анализ свертывания на основе PT с использованием **FACTOR VII DEFICIENT**.

Определение FVII в плазме показано в следующих случаях:

- для уточнения причины увеличения PT,
- для диагностики врожденного или приобретенного дефицита факторов,
- для мониторинга терапии с применением концентрата протромбинового комплекса⁴,
- для детального мониторинга антикоагулянтной терапии антагонистами витамина K⁵,
- для исследования функции синтеза протеина при заболеваниях печени⁶.

Принципы выполнения процедуры

Дефицит в плазме любого из факторов, включающих внутренний путь активации, приведет к удлинению частичного тромбопластинового времени (PT). Дефицитную по соответствующему фактору свертывания плазму можно использовать для подтверждения дефицита фактора в целом и для выявления и количественного определения дефицита фактора свертывания в плазме крови пациента. Смесь дефицитной по соответствующему фактору свертывания плазмы и плазмы пациента тестируют с помощью анализа PT, и результаты интерпретируют с помощью стандартной кривой, полученной с разведениями **STANDARD PLASMA** или пулом нормальной плазмы, смешанной с дефицитной плазмой. Плазма пациента с дефицитом определенного

фактора свертывания не может компенсировать отсутствие этого фактора в дефицитной по соответствующему фактору свертывания плазме и поэтому приводит к удлинению РТ.

Реагенты

Примечание: **FACTOR VII** **DEFICIENT** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Фактор VII – дефицитная плазма FACTOR VII DEFICIENT	<p>Лиофилизированный реагент, содержащий:</p> <ul style="list-style-type: none"> человеческая плазма^a, активность FVII ≤ 1 % Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> D-Маннит (восстановленный: 20 г/л) 	<p>2–8 °C</p> <p>При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.</p>	<p>15–25 °C: восстановленный, 8 ч.^b;</p> <p>≤ –20 °C: восстановленный, 4 нед.^b</p>

^a получают из сборной плазмы отобранных здоровых доноров крови.

^b закрытый исходный флакон

FACTOR VII **DEFICIENT** производят методом иммуносорбции из нормальной плазмы, и она не содержит антиген соответствующего фактора. Фибриноген присутствует в количестве не менее 1 г/л, и оставшиеся факторы свертываемости присутствуют с уровнем активности более 40 % от нормы.

FACTOR VII **DEFICIENT** можно подвергнуть одному циклу заморозки и разморозки после восстановления без потери коагуляционной активности. Плазма должна быть хорошо запечатана и заморожена максимально быстро. Разморозку следует осуществлять при температуре 37 °C в течение 10 мин. Размороженную плазму следует использовать в течение 2 ч., если температура хранения составляла от 15 до 25 °C.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике *in vitro* Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

FACTOR VII DEFICIENT: растворите содержимое флакона, добавив 1 мл дистиллированной или деионизированной воды. Перед использованием выдержите в течение не менее 15 мин. при температуре от 15 до 25 °C, затем осторожно встряхните, чтобы перемешать (без образования пены). Перед использованием вновь осторожно перемешайте.

Реагент PT: Использовать согласно соответствующей инструкции по применению.

Забор образца и обращение с ним

Забор образца

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия 0,11 моль/л (3,2 %) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены.

Обработайте образец крови на центрифуге при 1 500 × g в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре⁷.

Хранение образца

Стабильность образцов:

15 до 25 °C	3 ч.
≤ -20 °C	4 нед.

Плазму, которая хранится при температуре ≤ -20 °C, необходимо разморозить на водяной бане в течение 10 мин. при температуре 37 °C, аккуратно перемешать, а затем немедленно провести анализ. Если тестирование не может быть выполнено немедленно, препарат можно хранить в течение не более двух часов при температуре 4 °C до проведения теста⁷.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OTXV13	Фактор VII – дефицитная плазма FACTOR VII DEFICIENT 3 × → 1 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF OUHP29, OUHP49	Тромборель S или
REF B4212-40, B4212-50, B4212-100	Дейд Инновин
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
REF OQAA33	IMIDAZOLE BUFFER , Имидазоловый буфер или
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд или
REF B4265-35, B4265-37	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer или
–	Физиологический раствор

Артикул	Описание
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
Анализаторы гемостаза ^c , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система Atellica® COAG 360 Система BCS® XP BFT II Analyzer Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 Система SYSMEX CA-1500 Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

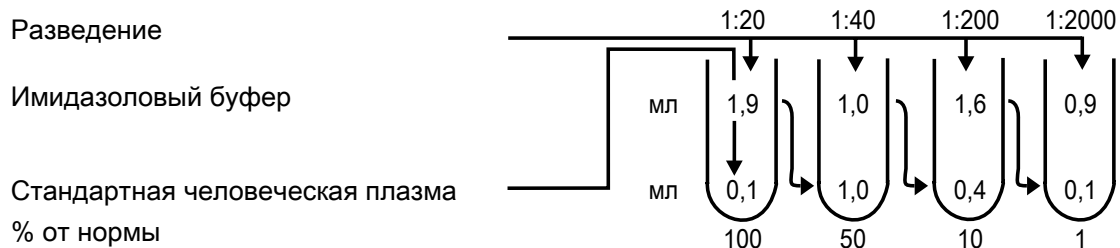
Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение анализа вручную

Разведите образец плазмы в соотношении 1:20 в IMIDAZOLE BUFFER (доведите до комнатной температуры (15–25 °C)). Наберите пипеткой в пробирку, предварительно нагретую до температуры 37 °C:	
FACTOR VII DEFICIENT	100 мкл
Разведение образца	100 мкл
Инкубируйте при температуре 37 °C в течение ровно 60 сек.	
Реагент РТ (Предварительно нагретый до 37 °C)	200 мкл
При добавлении Реагент РТ запустите секундомер или таймер на анализаторе гемостаза и определите время коагуляции.	

Построение стандартной кривой

Используйте **STANDARD PLASMA** или свежечитрированную, пулированную плазму крови от не менее 10 здоровых доноров. При помощи **IMIDAZOLE BUFFER** приготовьте разведения, как показано на следующей схеме, и определите время свертывания, как описано в разделе «Выполнение анализа вручную», стр. 4. Стандартную кривую нужно рассчитать заново, если в инструмент внесены изменения, изменена серия реагента или изменились условия проведения анализа.



При необходимости можно приготовить дополнительные разведения. Постройте график измеренного времени свертывания (ось ординат) на логарифмической миллиметровой бумаге относительно активности соответствующего фактора в процентах (ось абсцисс). Время свертывания зависит от принципа измерения и, таким образом, также от используемого анализатора гемостаза. Поэтому в каждой лаборатории должны быть приняты собственные стандартные кривые.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон:

CONTROL N

Патологический диапазон:

CONTROL P

Материал контроля качества двух уровней (нормальный и патологический диапазоны) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые 8 часов каждый день, когда выполняются анализы. Контроли следует обрабатывать точно так же, как образцы. В каждой лаборатории должен быть установлен свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контролей, либо на основе доверительного диапазона, установленного в лаборатории. Если значение контролей выходит за границы такого предварительно заданного доверительного диапазона, нужно проверить реагент, кривую калибровки и анализатор гемостаза. Не следует создавать отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Результаты

Считайте содержимое фактора свертывания со стандартной кривой в % от нормы. Если заданное номинальное значение **STANDARD PLASMA** составляет не 100 % от нормы, а, например, только 95 %, умножьте результат считывания с кривой на 0,95. В случае если время свертывания, которое соответствует содержанию фактора свертывания, составляет более 100 % от нормы, потребуются дальнейшие определения с использованием больших разведений образца (например, 1:40). Процент от значения нормы, считанный из стандартной кривой для такого высокого разведения, следует умножить на поправочный коэффициент, соответствующий разведению; например, для разведения 1:40 поправочный коэффициент 2.

Ограничения

Терапевтические дозы гирудина или других прямых ингибиторов тромбина приводят к ложно заниженному значению активности фактора^{8,9}.

Специфические ингибиторы плазменных факторов свертывания также могут изменять реальное значение активности фактора¹⁰. Частичная активация факторов свертывания вследствие ненадлежащего обращения с образцами может привести к завышенным результатам одного фактора. Волчаночные антикоагулянты могут влиять на PT и, таким образом, также влиять на определение фактора свертывания¹¹.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения¹²

Фактор свертывания крови VII 70 до 120 % от нормы

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Для ручных методов диапазон измерений для определения фактора свертывания FVII находится в пределах от 1 до приблизительно 100 % от нормы и может быть увеличен до приблизительно 200 % от нормы при использовании большей степени разведения образца (см. выше).

Точность

Точность зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам. Применение анализа показало точность с КВ 9,3 % и ниже на полностью автоматических анализаторах и с КВ 14,3 % и ниже — на полуавтоматических.

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для фактора свертывания VII на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2019/2020 гг. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 9 % (образцы > 15 % от нормы), в том числе для факторов изменчивости, связанной с используемым реагентом PT, лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

В исследовании определение FVII на системе BFA сравнивалось с данными, полученными на другом автоматическом анализаторе гемостаза.

Корреляции привели к следующим результатам:

	n	Угловой коэффициент	Константа уравнения [% от нормы]	Коэффициент корреляции
Фактор свертывания крови VII	69	1,1	– 1,2	0,98

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

FACTOR VII DEFICIENT может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 3 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

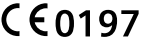
Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

Источники

1. Peyvandi F, Menegatti M. Treatment of rare factor deficiency in 2016. *Hematology*. 2016;2016:663-9.
2. Mariani G, Bernardi F Factor VII Deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2009; 35:400-6.
3. de Moerloose P, Schved JF, Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. *Haemophilia*. 2016; 22 Suppl 5:61-5.
4. Halbmayer WM. Rational, high quality laboratory monitoring before, during, and after infusion of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res* 1999; 95: S25-30.
5. Watala C, Golanski J, Kardas P. Multivariate relationships between international normalized ratio and vitamin K-dependent coagulation-derived parameters in normal healthy donors and oral anticoagulant therapy patients. *Thromb J*. 2003 Nov; 1:7.
6. Trotter JK. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 665- 78.
7. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
8. Boogen C, Niederau C, Reinauer H. Assessment of the influence of r-hirudin on coagulometric factor assays [Abstract]. *Ann Hematol*. 1999;78 Suppl:73.
9. Walenga JM, Drenth A, Mayuga M, et al. Effects of Argatroban alone and combined with oral anticoagulation on coagulation parameters. *Blood* 2002; 100: Abstract 4006.
10. Feinstein, DI. Immune coagulation disorders. In: Colman, RW, et al., editors. *Hemostasis and Thrombosis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1003-20
11. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Int Med*. 1997; 127: 177 – 85.
12. Fickenschner K. Analysis of individual coagulation factors. In: Thomas L, editor. *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998: 607-9.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Dade, Innovin и Thromborel являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYMEX является товарным знаком компании SYMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Coagulation Factor X Deficient Plasma

реагент Coagulation Factor X Deficient Plasma

FACTOR X DEFICIENT

C€0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

FACTOR X DEFICIENT — это реагент для диагностики in vitro для использования при количественном стандартизированном ВОЗ определении активности фактора свертывания X (FX) в человеческой плазме с цитратом натрия, выступающий в качестве вспомогательного средства диагностики врожденного и приобретенного дефицита FX у пациентов с нарушениями свертываемости крови и пациентов, подверженных риску возникновения дефицита FX, с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования.

Резюме и разъяснение

Фактор свертывания X (FX) является частью общего каскада реакций системы коагуляции, поэтому в случае дефицита FX значение протромбинового времени (PT) и активированного частичного тромбопластинового времени (APTT) увеличивается. У некоторых пациентов с дефицитом FX могут возникать кровотечения. Уровень FX и других факторов свертывания витамин К-зависимого протромбинового комплекса снижается под действием антикоагулянтной терапии антагонистами витамина K^{1,2}.

Дефицит FX оказывает на PT большее влияние, чем на APTT, поэтому для определения активности FX применяется одноэтапный анализ свертывания на основе PT с использованием

FACTOR X DEFICIENT.

Определение FX в плазме показано в следующих случаях:

- для уточнения причины увеличения PT,
- для диагностики врожденного или приобретенного дефицита факторов,
- для мониторинга терапии с применением концентрата протромбинового комплекса³,
- для детального мониторинга антикоагулянтной терапии антагонистами витамина K⁴,
- для исследования функции синтеза протеина при заболеваниях печени⁵.

Принципы выполнения процедуры

Дефицит в плазме любого из факторов, включающих внутренний путь активации, приведет к удлинению частичного тромбопластинового времени (PT). Дефицитную по соответствующему фактору свертывания плазму можно использовать для подтверждения дефицита фактора в целом и для выявления и количественного определения дефицита фактора свертывания в плазме крови пациента. Смесь дефицитной по соответствующему фактору свертывания плазмы и плазмы пациента тестируют с помощью анализа PT, и результаты интерпретируют с помощью стандартной кривой, полученной с разведениями **STANDARD PLASMA** или пулом нормальной

плазмы, смешанной с дефицитной плазмой. Плазма пациента с дефицитом определенного фактора свертывания не может компенсировать отсутствие этого фактора в дефицитной по соответствующему фактору свертывания плазме и поэтому приводит к удлинению РТ.

Реагенты

Примечание: **FACTOR X** **DEFICIENT** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Фактор X – дефицитная плазма FACTOR X DEFICIENT	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> человеческая плазма^a, активность FX ≤ 1 % Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> D-Маннит (восстановленный: 20 г/л) 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	15–25 °C: восстановленный, 8 ч. ^b ; ≤ –20 °C: восстановленный, 4 нед. ^b

^a получают из сборной плазмы отобранных здоровых доноров крови.

^b закрытый исходный флакон

FACTOR X **DEFICIENT** производят методом иммуносорбции из нормальной плазмы, и она не содержит антиген соответствующего фактора. Фибриноген присутствует в количестве не менее 1 г/л, и оставшиеся факторы свертываемости присутствуют с уровнем активности более 40 % от нормы.

FACTOR X **DEFICIENT** можно подвергнуть одному циклу заморозки и разморозки после восстановления без потери коагуляционной активности. Плазма должна быть хорошо запечатана и заморожена максимально быстро. Разморозку следует осуществлять при температуре 37 °C в течение 10 мин. Размороженную плазму следует использовать в течение 2 ч., если температура хранения составляла от 15 до 25 °C.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике *in vitro* Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

FACTOR X DEFICIENT: растворите содержимое флакона, добавив 1 мл дистиллированной или деионизированной воды. Перед использованием выдержите в течение не менее 15 мин. при температуре от 15 до 25 °C, затем осторожно встряхните, чтобы перемешать (без образования пены). Перед использованием вновь осторожно перемешайте.

Реагент PT: Использовать согласно соответствующей инструкции по применению.

Забор образца и обращение с ним**Забор образца**

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия 0,11 моль/л (3,2 %) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены.

Обработайте образец крови на центрифуге при 1 500 × g в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре⁶.

Хранение образца

Стабильность образцов:

15 до 25 °C	3 ч.
≤ -20 °C	4 нед.

Плазму, которая хранится при температуре ≤ -20 °C, необходимо разморозить на водяной бане в течение 10 мин. при температуре 37 °C, аккуратно перемешать, а затем немедленно провести анализ. Если тестирование не может быть выполнено немедленно, препарат можно хранить в течение не более двух часов при температуре 4 °C до проведения теста⁶.

Процедура**Предоставленные материалы**

REF	Содержание	
OTXY13	Фактор X – дефицитная плазма FACTOR X DEFICIENT	3 × → 1 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF OUNP29, OUNP49	Тромборель S или
REF B4212-40, B4212-50, B4212-100	Дейд Инновин
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология

Артикул	Описание
REF OQAA33	IMIDAZOLE BUFFER , Имидазоловый буфер или
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд или
REF B4265-35, B4265-37	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer или
–	Физиологический раствор
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
Анализаторы гемостаза ^c , например:	<ul style="list-style-type: none"> Система Atellica® COAG 360 Система BCS® XP BFT II Analyzer Система SYSMEX CA-1500 Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i Система SYSMEX CS-2500 Система SYSMEX CS-5100

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение анализа вручную

Разведите образец плазмы в соотношении 1:20 в IMIDAZOLE BUFFER (доведите до комнатной температуры (15–25 °C)). Наберите пипеткой в пробирку, предварительно нагретую до температуры 37 °C:	
FACTOR X DEFICIENT	100 мкл
Разведение образца	100 мкл
	Инкубируйте при температуре 37 °C в течение ровно 60 сек.
Реагент РТ (Предварительно нагретый)	200 мкл
	При добавлении Реагент РТ запустите секундомер или таймер на анализаторе гемостаза и определите время коагуляции.

Построение стандартной кривой

Используйте **STANDARD PLASMA** или свежесцитированную, пулированную плазму крови от не менее 10 здоровых доноров. При помощи **IMIDAZOLE BUFFER** приготовьте разведения, как показано на следующей схеме, и определите время свертывания, как описано в разделе «Выполнение анализа вручную», стр. 4. Стандартную кривую нужно рассчитать заново, если в инструмент внесены изменения, изменена серия реагента или изменились условия проведения анализа.

Разведение	1:20	1:40	1:200	1:2000
Имидазоловый буфер	мл 1,9	мл 1,0	мл 1,6	мл 0,9
Стандартная человеческая плазма	мл 0,1	мл 1,0	мл 0,4	мл 0,1
% от нормы	100	50	10	1

При необходимости можно приготовить дополнительные разведения. Постройте график измеренного времени свертывания (ось ординат) на логарифмической миллиметровой бумаге относительно активности соответствующего фактора в процентах (ось абсцисс). Время свертывания зависит от принципа измерения и, таким образом, также от используемого

анализатора гемостаза. Поэтому в каждой лаборатории должны быть приняты собственные стандартные кривые.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: **CONTROL N**

Патологический диапазон: **CONTROL P**

Материал контроля качества двух уровней (нормальный и патологический диапазоны) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые 8 часов каждый день, когда выполняются анализы. Контроли следует обрабатывать точно так же, как образцы. В каждой лаборатории должен быть установлен свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контролей, либо на основе доверительного диапазона, установленного в лаборатории. Если значение контролей выходит за границы такого предварительно заданного доверительного диапазона, нужно проверить реагент, кривую калибровки и анализатор гемостаза. Не следует создавать отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Результаты

Считайте содержимое фактора свертывания со стандартной кривой в % от нормы. Если заданное номинальное значение **STANDARD PLASMA** составляет не 100 % от нормы, а, например, только 95 %, умножьте результат считывания с кривой на 0,95. В случае если время свертывания, которое соответствует содержанию фактора свертывания, составляет более 100 % от нормы, потребуются дальнейшие определения с использованием больших разведений образца (например, 1:40). Процент от значения нормы, считанный из стандартной кривой для такого высокого разведения, следует умножить на поправочный коэффициент, соответствующий разведению; например, для разведения 1:40 поправочный коэффициент 2.

Ограничения

Терапевтические дозы гирудина или других прямых ингибиторов тромбина приводят к ложно заниженному значению активности фактора^{7,8}.

Специфические ингибиторы плазменных факторов свертывания также могут изменять реальное значение активности фактора⁹. Частичная активация факторов свертывания вследствие ненадлежащего обращения с образцами может привести к завышенным результатам одного фактора. Волчаночные антикоагулянты могут влиять на РТ и, таким образом, также влиять на определение фактора свертывания¹⁰.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения¹¹

Фактор X 70 до 120 % от нормы

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующих справочных руководствах к приборам.

Для ручных методов диапазон измерений для определения фактора свертывания FX находится в пределах от 1 до приблизительно 100 % от нормы и может быть увеличен до приблизительно 200 % от нормы при использовании большей степени разведения образца (см. выше).

Точность

Исследование воспроизводимости для определения FX проводили на системе BFA с использованием образцов как в нормальном, так и в патологическом диапазоне. Образцы анализировались путем 8 измерений в течение 5 дн. с сохранением кривых калибровки. В результате исследований воспроизводимости получены коэффициенты вариации от 2 до 11 %.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для фактора свертывания X на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2019/2020 гг. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 9 % (образцы > 15 % от нормы), в том числе для факторов изменчивости, связанной с используемым реагентом PT, лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

В исследовании определение FX на системе BFA сравнивалось с данными, полученными на другом автоматическом анализаторе гемостаза.

Корреляции привели к следующим результатам:

	n	Угловой коэффициент	Константа уравнения [% от нормы]	Коэффициент корреляции
Фактор X	68	1,1	– 1,2	0,98

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

[siemens-healthineers.com](https://www.siemens-healthineers.com)

Текущая версия краткой инструкции

FACTOR X **DEFICIENT** может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 3 по выделенной ссылке ниже:

[siemens-healthineers.com/rg](https://www.siemens-healthineers.com/rg)

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через [siemens-healthineers.com/elFU](https://www.siemens-healthineers.com/elFU).

Источники

1. Peyvandi F, Menegatti M. Treatment of rare factor deficiency in 2016. *Hematology*. 2016;2016:663-9.
2. Uprichard J, Perry DJ. Factor X deficiency. *Blood Rev* 2002; 16:97-110.
3. Halbmayer WM. Rational, high quality laboratory monitoring before, during, and after infusion of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res* 1999; 95: S25-30.
4. Watala C, Golanski J, Kardas P. Multivariate relationships between international normalized ratio and vitamin K-dependent coagulation-derived parameters in normal healthy donors and oral anticoagulant therapy patients. *Thromb J*. 2003 Nov; 1:7.
5. Trotter JK. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 665- 78.
6. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
7. Boogen C, Niederau C, Reinauer H. Assessment of the influence of r-hirudin on coagulometric factor assays [Abstract]. *Ann Hematol*. 1999;78 Suppl:73.
8. Walenga JM, Drenth A, Mayuga M, et al. Effects of Argatroban alone and combined with oral anticoagulation on coagulation parameters. *Blood* 2002; 100: Abstract 4006.
9. Feinstein, DI. Immune coagulation disorders. In: Colman, RW, et al., editors. *Hemostasis and Thrombosis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1003-20
10. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Int Med*. 1997; 127: 177 – 85.
11. Fickenscher K. Analysis of individual coagulation factors. In: Thomas L, editor. *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998: 607-9.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Atellica, BCS, Dade, Innovin и Thromborel являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYMEX является товарным знаком компании SYMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Coagulation Factor IX Deficient Plasma

реагент Coagulation Factor IX Deficient Plasma

FACTOR IX DEFICIENT

CE0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

FACTOR IX DEFICIENT — это реагент для диагностики in vitro для использования при количественном стандартизированном ВОЗ определении активности фактора свертывания IX (FIX) в человеческой плазме с цитратом натрия в качестве вспомогательного средства диагностики и мониторинга врожденного и приобретенного дефицита FIX у пациентов с нарушениями свертываемости крови и пациентов, подверженных риску возникновения дефицита FIX, с помощью автоматических, полуавтоматических и/или ручных коагулометрических методов исследования. Помимо этого коагулометрический анализ FIX можно использовать для мониторинга FIX-заместительной терапии.

Резюме и разъяснение

Гемофилия В — это врожденное, связанное с X-хромосомой нарушение свертываемости крови, вызываемое дефицитом фактора IX (FIX). Приобретенная гемофилия В может развиваться из-за наличия FIX-специфичных ингибиторов¹⁻².

FIX является частью внутреннего пути свертывания, поэтому в случае дефицита FIX значение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) увеличивается. Для определения активности FIX применяется одноэтапный анализ свертывания на основе АЧТВ с использованием **FACTOR IX DEFICIENT**^{3,4}.

Определение FIX в плазме показано в следующих случаях:

- для уточнения причины увеличения АЧТВ,
- для диагностики врожденного или приобретенного дефицита факторов,
- для мониторинга FIX-заместительной терапии при гемофилии В,
- для определения диспротеинемии и нарушения синтеза протеинов (в сочетании с иммунохимическими методами).

Принципы выполнения процедуры

Дефицит плазмы в любом из факторов, включающем внутренний путь активации, приведет к продлению частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Плазму, дефицитную на фактор свертываемости, можно использовать для подтверждения дефицита фактора в целом и для выявления и количественного определения дефицита фактора свертывания крови в плазме крови пациента. Смесь соответствующей плазмы, дефицитной на фактор свертываемости, и плазмы пациентов тестируют при помощи анализа АЧТВ и результаты интерпретируют с

помощью стандартной кривой, полученной с разведениями эталона плазмы **STANDARD PLASMA** или нормальной пулированной плазмы, смешанной с дефицитной плазмой. Плазма пациента, дефицитная на определенный фактор, не сможет компенсировать отсутствие фактора в соответствующей плазме, дефицитной на фактор свертываемости, и поэтому приводит к продлению АЧТВ.

Реагенты

Примечание: **FACTOR IX DEFICIENT** можно использовать в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с инструкцией по эксплуатации, предоставленной производителем прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Плазма, обедненная фактором свертывания IX FACTOR IX DEFICIENT	<p>Лиофилизированный реагент, содержащий:</p> <ul style="list-style-type: none"> человеческая плазма^a, активность FIX ≤ 1 % Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> D-Маннит (восстановленный: 20 г/л) 	<p>2–8 °C</p> <p>При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.</p>	<p>15–25 °C: восстановленный, 8 ч.^b;</p> <p>–20 °C: восстановленный, 4 нед.^b</p>

^a получают из сборной плазмы отобранных здоровых доноров крови.

^b закрытый исходный флакон

FACTOR IX DEFICIENT производят методом иммуносорбции из нормальной плазмы, и она не содержит антиген соответствующего фактора. Фибриноген присутствует в количестве ≥ 1 г/л, и оставшиеся факторы свертывания присутствуют с уровнем активности > 40 % от нормы.

FACTOR IX DEFICIENT можно подвергнуть одному циклу заморозки и разморозки после восстановления без потери коагуляционной активности. Плазма должна быть хорошо запечатана и заморожена максимально быстро. Разморозку следует осуществлять при температуре 37 °C в течение 10 мин. Размороженную плазму следует использовать в течение 2 ч., если температура хранения составляла от 15 до 25 °C.

Стабильность в анализаторе

Информация по стабильности на борту анализатора указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому коагулометру.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

Регламент Европейского Союза (ЕС) 2017/746 обязывает сообщать производителю и компетентному органу в стране-члене ЕС, в котором зарегистрирован пользователь и/или пациент, обо всех серьезных происшествиях, случившихся в связи с использованием данного устройства.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике *in vitro* Евросоюза или утвержденными FDA для данной цели. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Осторожно!

В изделии содержатся материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой, принятой в вашем учреждении. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Сводная информация о безопасности и характеристиках (SSP) доступна в европейской базе данных о медицинских устройствах (см. Eudamed общедоступный веб-сайт: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

FACTOR IX **DEFICIENT**:

1. Восстановите 1 мл путем добавления дистиллированной или деионизированной воды.
2. Выдержите при 15 мин. не менее 15 до 25 °C.
3. Тщательно встряхните до растворения (не допускайте образования пены).
4. Перед использованием еще раз аккуратно перемешайте.

Реагент АЧТВ:

- Использовать согласно соответствующей инструкции по применению.

CaCl₂ **SOLUTION** 0,025 моль/л:

- Нагрейте до 37 °C (не требуется для автоматизированных систем коагуляции с подогреваемыми зондами с реагентами).

Взятие образца и обращение с ним**Забор образца**

Для получения плазмы осторожно смешайте одну часть раствора цитрата натрия с концентрацией 0,11 или 0,13 моль/л (3,2 % или 3,8 %) с девятью частями свежесобранной крови пациента, не допуская образования пены. Центрифугируйте образец крови при 1 500 × g в течение минимум 15 мин. при температуре от 15 до 25 °C⁵.

Хранение образца

Стабильность образцов:

15 до 25 °C	3 ч.
–20 °C	4 нед.

Плазму, которая хранится при температуре –20 °C, необходимо размораживать на водяной бане в течение 10 мин. при температуре 37 °C, аккуратно перемешать, а затем немедленно провести тестирование. Если тестирование не может быть выполнено немедленно, препарат можно хранить в течение не более двух часов при температуре 4 °C до проведения теста (H21-A5)⁵.

Процедура**Предоставленные материалы**

REF	Содержание		
OTXX17	Плазма, обедненная фактором свертывания IX FACTOR IX DEFICIENT	8 × →	1 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF OQGS29, OQGS35	Патромтин SL или
REF B4218-1, B4218-2	ACTIN , Актин или
REF B4218-20, B4218-100	ACTIN FS , Актин FS или
REF B4219-1, B4219-2	ACTIN FSL , Актин FSL
REF ORHO37	CaCl ₂ SOLUTION , Хлорид Кальция
REF OQAA33	IMIDAZOLE BUFFER , Имидазоловый буфер или
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд или
REF B4265-35, B4265-37	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer или
–	Физиологический раствор
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
Анализаторы гемостаза ^c , например:	<ul style="list-style-type: none"> • Система Atellica® COAG 360 • Система BCS® XP • BFT II Analyzer • Система SYSMEX CA-1500 • Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i • Система SYSMEX CS-2500 • Система SYSMEX CS-5100 • Система SYSMEX CN-3000/CN-6000

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

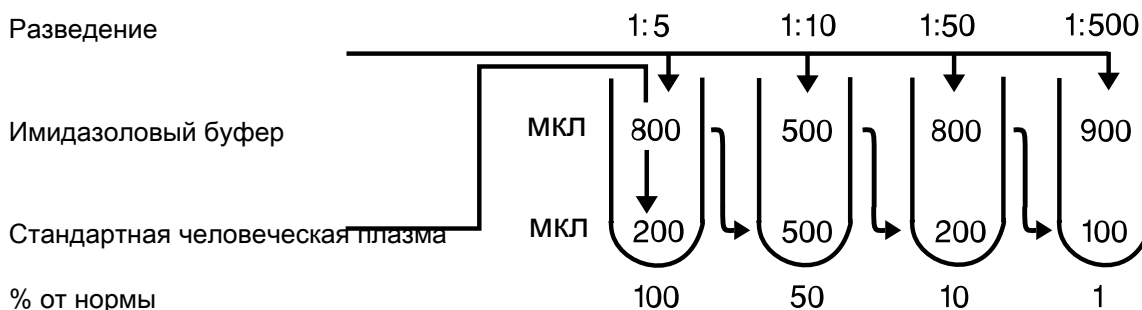
Обращаем внимание, что применение на других анализаторах может быть валидировано производителем соответствующего анализатора под его ответственность согласно требованиям РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746, при условии что предусмотренное назначение и рабочие характеристики не изменялись.

Выполнение анализа вручную

Предварительно нагреть CaCl ₂ SOLUTION при 37 °C	
Непосредственно перед измерением:	
Разбавить образец плазмы 1:5 в IMIDAZOLE BUFFER (уравновесить при 15–25 °C).	
Наберите пипеткой в пробирку, предварительно нагретую до температуры 37 °C:	
FACTOR IX DEFICIENT	100 мкл
Плазма (разбавленная)	100 мкл
Реагент АРТТ	100 мкл
Хорошо перемешайте. Инкубировать при 37 °C в течение 2 мин.	
CaCl ₂ SOLUTION (Предварительно нагретый.)	100 мкл
При добавлении CaCl ₂ SOLUTION запустите секундомер или таймер на анализаторе гемостаза и определите время коагуляции.	

Построение стандартной кривой

Используйте эталон плазмы **STANDARD PLASMA** или свежесцитрированную, пулированную плазму крови от не менее 10 здоровых доноров. При помощи **IMIDAZOLE BUFFER** приготовьте разведения, как показано на следующей схеме и определите время свертывания крови, как описано в разделе «Выполнение анализа вручную», стр. 4. Нормированную кривую нужно рассчитать заново, если в инструмент внесены изменения, изменена серия реагента или изменились условия выполнения анализа.



При необходимости можно приготовить дополнительные разведения. Постройте график измеренного времени свертывания крови (ось ординат) на логарифмической миллиметровой бумаге относительно активности соответствующего фактора (ось абсцисс). Время коагуляции зависит от принципа измерения и, таким образом, также от используемого анализатора гемостаза. Поэтому в каждой лаборатории должны быть приняты собственные стандартные кривые.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: **CONTROL | N**

Патологический диапазон: **CONTROL | P**

Материал контроля качества двух уровней (нормальный и патологический диапазон) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые восемь часов каждый день, когда выполняются анализы. С контролями следует обращаться так же, как и с образцами. В каждой лаборатории должен быть установлен свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контрольных материалов, либо на основе доверительного интервала, установленного в лаборатории. Если значение контрольного материала выходит за границы заданного диапазона, нужно проверить реагент, калибровочную кривую и анализатор гемостаза. Не следует создавать отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Результаты

Считайте содержимое фактора свертываемости со стандартной кривой в % от нормы. Если заданное номинальное значение эталона плазмы **STANDARD PLASMA** не составляет 100 % от нормы, а, например, только 95 %, умножьте результат считывания с кривой на 0,95. В случае, если время свертывания крови, которые соответствуют содержимому фактора свертываемости, составляет более 100 % от нормы, потребуются дальнейшие измерения используя большие разведения образца (например, 1:10). Процент от значения нормы, считанный из стандартной кривой для такого высокого разведения, следует умножить на поправочный коэффициент, соответствующий разведению; например, для разведения 1:10, поправочный коэффициент 2.

Ограничения

Терапевтические дозы гирудина или других прямых ингибиторов тромбина приводят к ложно заниженному значению активности фактора^{6,7}.

Специфические ингибиторы факторов свертывания крови могут изменять реальное значение активности фактора⁸. Частичная активация факторов коагуляции вследствие ненадлежащего обращения с образцами может привести к ложно повышенным результатам одного фактора. В определении одного фактора волчаночный антикоагулянт может повлиять на активность данного фактора. Непараллельность действий может привести к тому, что сразу после разведения в тестовом образце⁹ будет присутствовать волчаночный антикоагулянт.

Для оптимизации характеристик продукта и удовлетворения заявленных спецификаций компания Siemens Healthineers провела валидацию этих реагентов в различных анализаторах. Обратите внимание, что приложения на других анализаторах могут быть проверены изготовителями прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под их ответственность, если предполагаемое назначение и производительность не изменяются. Выполненные пользователем модификации не поддерживаются компанией Siemens Healthineers, поскольку они могут негативно сказаться на работе системы и результатах анализа. Внося изменения в инструкции или используя эти реагенты в других анализаторах, не упомянутых в кратких инструкциях Siemens Healthineers или данной инструкции по применению, пользователь сам несет ответственность за их применимость.

В каждом случае результаты данного теста следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ожидаемые значения¹⁰

Фактор IX 70 до 120 % от нормы

Стандартные диапазоны в разных лабораториях различаются и зависят от выборки пациентов, применяемой техники выполнения, метода анализа, оборудования и лота реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить собственные стандартные интервалы или проверить их в случае изменения одной из перечисленных переменных.

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующем справочном руководстве к прибору.

Точность

Результаты всех исследований точности с использованием анализа на фактор IX показали, что точность (воспроизводимость и внутрилабораторная сходимость/сходимость при использовании одного прибора) при анализе контролей составляет 11 % или менее.

Другие результаты по отдельным системам приведены в соответствующих справочных руководствах (кратких инструкциях).

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для фактора свертывания IX на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2019/2020 гг. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 10 % (образцы > 30 % от нормы), в том числе для факторов изменчивости, связанной с используемым реагентом АЧТВ, лотом, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

В исследовании определение FIX на системе Atellica® COAG 360 сравнивалось с данными, полученными на другом автоматическом анализаторе гемостаза SYSMEX CS-2000i.

Корреляции привели к следующим результатам:

	n	Угловой коэффициент	Константа уравнения [% от нормы]	Коэффициент корреляции
Фактор IX	107	1,04	-0,38	0,998

Техническая помощь

Для получения технической поддержки обращайтесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

ФАКТОР IX **DEFICIENT** может использоваться в сочетании с различными автоматическими коагулометрами. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства и краткие инструкции для коагулометров, перечисленных в разделе «Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки», стр. 4 по выделенной ссылке ниже:

siemens-healthineers.com/rg

Так как Siemens Healthineers постоянно контролируют производительность и безопасность продукции, пользователи должны следить за тем, чтобы они работали с соответствующей редакцией инструкции для используемых лотов продукта. Периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии инструкции указан на каждой этикетке продукта. Siemens Healthineers гарантирует, что все лоты продуктов с одинаковым номером версии инструкции по применению совместимы с электронной маркировкой, предоставляемой через siemens-healthineers.com/elFU.

Источники

1. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. Lancet. 2003;361:1801-9.
2. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. Lancet. 2016; 388:187-97.
3. Adcock DM, Strandberg K, Shima M, et al. Advantages, disadvantages and optimization of one-stage and chromogenic factor activity assays in haemophilia A and B. Int J Lab Hematol. 2018;40:621-629.
4. Legnani C, Promenzio M, Guazzaloca G, et al. Assessment of activated partial thromboplastin time and factor IX in subjects attending an anticoagulation clinic. Blood Coagul Fibrinolysis. 2000;11:537-42.
5. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
6. Boogen C, Niederau C, Reinauer H. Assessment of the influence of r-hirudin on coagulometric factor assays [Abstract]. Ann Hematol. 1999;78 Suppl:73.
7. Walenga JM, Drenth A, Mayuga M, et al. Effects of Argatroban alone and combined with oral anticoagulation on coagulation parameters [Abstract]. Blood 2002;100:4006.
8. Feinstein, DI. Immune coagulation disorders. In: Colman, RW, et al., editors. Hemostasis and Thrombosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1003-20
9. Brandt JT, Triplett DA, Rock WA, et al. Effect of lupus anticoagulants on the activated partial thromboplastin time. Arch Pathol Lab Med. 1991;115:109-14
10. Fickenscher K. Analysis of individual coagulation factors. In: Thomas L, editor. Clinical Laboratory Diagnostics. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998: 607-9.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Маркировка CE (Европейское Соответствие) с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер нотифицированного органа может отличаться.		Содержание
	Объем восстановленного раствора		Уровень
	Беречь от солнечных лучей		Осторожно!
	Опасность!		Устройство, отпускаемое по предписанию медицинского работника (только для США)
	Штрихкод идентификации устройства (UDI)		Регистрационный номер согласно регламенту ЕС о химикатах (REACH)

Правовая информация

Actin, Atellica, BCS, Dade и Pathromtin являются товарными знаками компании Siemens Healthineers.

SYMEX является товарным знаком компании SYMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
Erlangen 91052
Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany
siemens-healthineers.com

Dade® Ci-Trol® Heparin Control, Low **плазма контрольная Dade Ci-Trol Heparin** **Control, Low**

Dade® Ci-Trol® Heparin Control, High **плазма контрольная Dade Ci-Trol Heparin** **Control, High**

Назначение

Для использования в качестве контроля в методиках анализа гепарина.

Резюме и разъяснение

Гепарин, антикоагулянт с высокой терапевтической значимостью, рекомендуется для лечения тромбозов, тромбозов и артериального тромбоза и некоторых случаев диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Для мониторинга эффективности гепариновой терапии и подбора дозы гепарина используется несколько методов. Использование стабильной контрольной плазмы является существенно важным при мониторинге эффективности аналитической системы.

Методы определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и хромогенный метод анализа гепарина использовались для мониторинга гепариновой терапии¹⁻⁶ при различных клинических задачах, например для лечения свежего венозного тромбоза¹ или профилактики тромбообразования у пациентов с высоким риском при оперативном вмешательстве². Для надлежащего ведения пациента необходимы достоверные и точные результаты определения АЧТВ. Использование гепариновых контролей Ci-Trol®, низкого и высокого, в сочетании с коагуляционными контролями Dade® Ci-Trol® (уровни 1, 2 и 3) и реагентом Dade® Actin®, содержащим активированный цефалопластин, реагентом для определения активированного ЧТВ Dade® Actin® FS, Dade® Actin® FSL или гепарином Berichrom® позволяет создать программу комплексного контроля качества, которая гарантирует воспроизводимость аналитической системы.

Реагенты

Поставляемые материалы

Ci-Trol **HEPARIN** **CONTROL 1**, **REF** B4224-50

10 x → 1,0 мл, Ci-Trol **HEPARIN** **CONTROL 1**, гепариновый контроль Ci-Trol®, низкий
или

Ci-Trol **HEPARIN** **CONTROL 2**, **REF** B4224-60

10 x → 1,0 мл, Ci-Trol **HEPARIN** **CONTROL 2**, гепариновый контроль Ci-Trol®, высокий

Состав

Гепариновые контроли Ci-Trol®, низкий и высокий: лиофилизированные препараты цитратной человеческой плазмы, содержащие соответственно ≤ 0,2 Е/мл и ≤ 0,6 Е/мл гепарина натрия с добавлением буфера и стабилизаторов.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.



ВНИМАНИЕ! ВОЗМОЖНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Каждый донор или проба от донора были проверены и дали отрицательные результаты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вирусы гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) при исследовании методами, соответствующими директивам по диагностике *in vitro* Евросоюза или утвержденными FDA. Поскольку ни один известный метод анализа не может полностью гарантировать отсутствие возбудителей инфекции, обращаться с любыми продуктами человеческого происхождения следует с осторожностью.

Подготовка плазмы

Восстановите гепариновые контроли Ci-Trol®, низкий и высокий, при комнатной температуре (от 15 до 25 °C), добавляя в каждый флакон 1,0 мл дистиллированной или деионизированной воды, затем флакон снова закройте и оставьте на срок от 1 до 2 мин. до полного растворения содержимого. Слегка покрутите содержимое до полного растворения. Не встряхивать.

Перед использованием дайте препарату уравниваться в течение 15 мин. при температуре от 2 до 8 °C.

Стабильность после восстановления:

при темп. от 2 до 8 °C 6 ч.

Хранение и стабильность

Если гепариновые контроли Ci-Trol®, низкий и высокий, хранятся нераспечатанным при температуре от 2 до 8 °C, они могут использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.

Процедура

После восстановления и уравнивания гепариновые контроли Ci-Trol®, низкий и высокий, используются таким же образом, как и свежая плазма пациентов, получающих гепариновую терапию, при этом используются подходящие реагенты в соответствии с инструкцией по применению. Применяйте такие же аналитические условия, как и при исследовании образцов плазмы пациента.

В каждой лаборатории для контролей необходимо установить диапазон допустимых отклонений. Обычно этот диапазон составляет от $\pm 2,0$ до $\pm 2,5$ стандартного отклонения (SD) от среднего значения по контрольному материалу.

Контроли, такие как гепариновые контроли Ci-Trol®, низкий и высокий, следует тестировать в начале исследования, после замены реагента и не реже одного раза за 8 ч. смену. Контрольный материал следует обрабатывать так же, как исследуемые образцы. Если значения по контрольному материалу выходят за установленный диапазон, нужно проверить эти материалы, реагенты и анализатор. Прежде чем включать в отчет данные пациента, рекомендуется зарегистрировать все действия, предпринятые для определения и решения проблемы. Для каждой серии реагентов или контрольного материала диапазоны нужно устанавливать заново.

Результаты

При использовании для измерения АЧТВ результаты гепариновых контролей Ci-Trol®, низкого и высокого, следует фиксировать как АЧТВ в секундах. При использовании для проведения хромогенного анализа гепарина результаты гепариновых контролей Ci-Trol®, низкого и высокого, следует рассчитывать по калибровочной кривой.

Для измерения АЧТВ используйте следующее уравнение, чтобы вычислить нормативные отношения рабочих параметров:

Отношение = $\frac{\text{АЧТВ в ГКН или ГКВ (сек.)}}{\text{среднее АЧТВ (сек.) стандартного диапазона у здоровых доноров, установленное для каждой лаборатории}}$

ГКН = гепариновый контроль, низкий

ГКВ = гепариновый контроль, высокий

Ограничения методики

Если используется анализатор гемостаза с другими принципами измерения, полученные значения времени свертывания могут отклоняться от значений, предустановленных для допустимого диапазона.

Ожидаемые значения

Гепариновые контроли Ci-Trol®, низкий и высокий, можно использовать в качестве контроля рабочих параметров для измерения АЧТВ. Каждый пользователь должен сформировать свой собственный ожидаемый диапазон.

	Отношение
Гепариновый контроль Ci-Trol®, низкий SYSMEX CA-1500	1,4 – 2,2
Гепариновый контроль Ci-Trol®, высокий SYSMEX CA-1500	1,8 – 3,8

Ниже приведены примеры отношений при использовании реагентов Actin®, Actin® FSL и Actin® FS.

	Dade® Actin®	Dade® Actin® FSL	Dade® Actin® FS
Гепариновый контроль Ci-Trol®, низкий	1,8	1,6	2,0
Гепариновый контроль Ci-Trol®, высокий	2,5	2,5	3,5

Отдельные рабочие характеристики

Гепариновые контроли Ci-Trol®, низкий и высокий, тщательно приготовлены для получения оптимальных результатов в описанных пределах при использовании в качестве патологических контролей для мониторинга гепариновой терапии.

В исследованиях прецизионности с применением гепариновых контролей Ci-Trol®, низкого и высокого, при использовании реагента Actin® получен типичный коэффициент вариации менее 4 % для АЧТВ, а при использовании реагента гепарина Berichrom® – менее 15 %.

Если препараты лабораторного контроля предназначены для эффективного обеспечения качества коагуляционных проб, тогда каждая лаборатория должна определить для собственных измерительных процедур среднее значение и среднеквадратическое отклонение, чтобы они служили подходящим средством мониторинга собственного контроля качества.

Источники

1. Basu D, Gallus A, Hirsh J, Cade J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. N Engl J Med. 1972; 287: 324-7.
2. Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, et al. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. N Engl J Med. 1973; 288: 545-51.
3. Hirsh J. Hosp Prac. 1975; 10: 53.

4. Hirsh J, O'Sullivan EF, Gallus AS, Martin M. The activated partial thromboplastin time in the control of heparin treatment. *Australas Ann Med.* 1970; 19: 334-7.
5. Sussman IN, Bay M. *Lab Med.* 1974; 5: 36.
6. Fey MF, Lang M, Furlan M, Beck EA. Monitoring of heparin therapy with the activated partial thromboplastin time and chromogenic substrate assays. *Thromb Haemost.* 1987; 58: 853-5.

Определение символов

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Содержание		Объем восстановленного раствора
	Уровень		Беречь от солнечных лучей

Actin, Berichrom, Ci-Trol и Dade являются товарными знаками компании Siemens Healthcare Diagnostics.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

© 2010 Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH.

Все права защищены.



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg/Germany

Siemens Healthcare Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
91052 Erlangen/Германия
Phone: +49 9131 84-0
siemens.com/healthcare

PT-Multi Calibrator

плазма калибровочная PT-Multi Calibrator

CE0197

Полоса изменений указывает на обновление до предыдущей версии.

Предполагаемое использование

Набор калибраторов для прямой калибровки протромбинового времени (PT) с помощью Dade® Innovin® и Thromborel® S в INR и % от нормы. Для определения местного значения ISI.

Принципы процедуры

Протромбиновое время (PT) обычно используется для мониторинга пероральной антикоагулянтной терапии. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует указывать значения протромбинового времени в «Международном нормализованном отношении» (INR). INR рассчитывается через ISI (Международный индекс чувствительности) и MNPT (среднее нормальное протромбиновое время) по приведенной ниже формуле:

$$INR = \left[\frac{PT}{MNPT} \right]^{ISI}$$

Производитель указывает соответствующее значение ISI для каждой партии тромбопластина. Однако на значение ISI могут влиять местные, специфические лабораторные условия и конкретный используемый прибор. Поэтому рекомендуется использовать местный ISI^{1,3,4}.

MNPT в соответствии с ISTH (Международное общество по тромбозам и гемостазу) представляет собой среднее геометрическое PT не менее чем у 20 здоровых взрослых^{2,4}.

Калибровочные образцы плазмы с 1 по 6 PT-Multi **CALIBRATOR** позволяют создавать эталонные кривые для представления значений PT в INR и % от нормы с использованием реагентов Siemens Healthineers Thromboplastin. Эталонные кривые позволяют напрямую интерполировать INR для образца пациента (локальная калибровка INR, процедура калибровочной плазмы).

Реагенты

Примечание: PT-Multi **CALIBRATOR** можно использовать ручную или на автоматических анализаторах коагуляции.

Компания Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (листы по применению) для нескольких анализаторов коагуляции. Справочные руководства (таблицы приложений) содержат информацию об обращении с анализаторами/тестами и информацию о характеристиках, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей Инструкции по применению. В этом случае информация, содержащаяся в справочных руководствах (листах приложений), заменяет информацию, содержащуюся в настоящей инструкции по применению. Пожалуйста, обратитесь также к руководству по эксплуатации производителя прибора!

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
PT-Multi Calibrator PT-Multi CALIBRATOR PT-Multi CALIBRATOR 1	Ллиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • человеческая плазма^a • Стабилизатор • Буфер 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	2–8 °C: восстановленный, 8 часов ^b ; 15–25 °C: восстановленный, 4 часа ^b ; ≤-18 °C: восстановленный, 4 недели ^b ;
PT-Multi CALIBRATOR 2	Ллиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • человеческая плазма^a • Стабилизатор • Буфер 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	2–8 °C: восстановленный, 8 часов ^b ; 15–25 °C: восстановленный, 4 часа ^b ; ≤-18 °C: восстановленный, 4 недели ^b ;
PT-Multi CALIBRATOR 3	Ллиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • человеческая плазма^a • Стабилизатор • Буфер 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	2–8 °C: восстановленный, 8 часов ^b ; 15–25 °C: восстановленный, 4 часа ^b ; ≤-18 °C: восстановленный, 4 недели ^b ;
PT-Multi CALIBRATOR 4	Ллиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • человеческая плазма^a • Стабилизатор • Буфер 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	2–8 °C: восстановленный, 8 часов ^b ; 15–25 °C: восстановленный, 4 часа ^b ; ≤-18 °C: восстановленный, 4 недели ^b ;

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
PT-Multi CALIBRATOR 5	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • человеческая плазма^a • Стабилизатор • Буфер 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	2–8 °C: восстановленный, 8 часов ^b ; 15–25 °C: восстановленный, 4 часа ^b ; ≤ -18 °C: восстановленный, 4 недели ^b ;
PT-Multi CALIBRATOR 6	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • человеческая плазма^a • Стабилизатор • Буфер 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	2–8 °C: восстановленный, 8 часов ^b ; 15–25 °C: восстановленный, 4 часа ^b ; ≤ -18 °C: восстановленный, 4 недели ^b ;

^a объединённый

^b закрытый оригинальный флакон

PT-Multi **CALIBRATOR 1** благодаря PT-Multi **CALIBRATOR 6** можно заморозить (см. стабильность после восстановления) и разморозить еще раз после восстановления. Калибровочная плазма должна быть заморожена как можно быстрее в оригинальных хорошо закрытых флаконах. Оттаивание должно производиться на водяной бане при температуре 37°C не более 10 минут. Калибровочную плазму необходимо использовать для калибровки в течение 2 часов при температуре от 15 до 25 °C.

Следует избегать заражения микроорганизмами.

PT-Multi **CALIBRATOR** содержит 6 калибровочных плазм для калибровки PT. Калибровочная плазма содержит плазму человеческого пула, стабилизированную буфером.

Некоторые калибровочные образцы плазмы могут содержать дополнительные порции предварительно обработанной человеческой плазмы. Калибровочная плазма лиофилизована и откалибрована.

Набор PT-Multi **CALIBRATOR** не содержит консервантов.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in-vitro*

Для профессионального использования в лаборатории

Согласно регламенту ЕС 2017/746, о любом серьезном инциденте, который произошел в отношении устройства, необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны на сайте siemens-healthineers.com/sds.



ОСТОРОЖНО! ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

PT-Multi **CALIBRATOR 1, PT-Multi **CALIBRATOR 2**, PT-Multi **CALIBRATOR 3**, PT-Multi **CALIBRATOR 4**, PT-Multi **CALIBRATOR 5**, PT-Multi **CALIBRATOR 6****

Каждый донор или донорская единица были проверены и признаны отрицательными в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вируса гепатита В (ВГВ) и вируса гепатита С (ВГС) с использованием либо тестов, имеющих маркировку CE, либо одобренных FDA для этой цели. Поскольку ни один известный тест не может дать полной гарантии отсутствия инфекционных агентов, со всеми продуктами человеческого происхождения следует обращаться с соответствующей осторожностью.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с надлежащей практикой вашего учреждения. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым способом и в соответствии со всеми государственными требованиями.

Краткий обзор безопасности и эффективности (SSP) доступен в европейской базе данных по медицинским устройствам (см. общедоступный веб-сайт Eudamed: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу..

Подготовка реагентов

1. Восстановите PT-Multi **CALIBRATOR 1** благодаря PT-Multi **CALIBRATOR 6**, используя количество дистиллированной воды, указанное на этикетке.
2. Дать постоять при температуре от 15 до 25 °C не менее 30 минут.
3. Тщательно встряхните, чтобы растворить (без образования пены).

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Contents
OPAT03	PT-Multi Calibrator PT-Multi CALIBRATOR
	PT-Multi Calibrator Уровень 1 PT-Multi CALIBRATOR 1 1 × → 1 mL
	PT-Multi Calibrator Уровень 2 PT-Multi CALIBRATOR 2 1 × → 1 mL
	PT-Multi Calibrator Уровень 3 PT-Multi CALIBRATOR 3 1 × → 1 mL
	PT-Multi Calibrator Уровень 4 PT-Multi CALIBRATOR 4 1 × → 1 mL
	PT-Multi Calibrator Уровень 5 5PT-Multi CALIBRATOR 5 1 × → 1 mL
	PT-Multi Calibrator Level 6 PT-Multi CALIBRATOR 6 1 × → 1 mL

Необходимые, но не предоставленные материалы

Item	Description
	<i>Siemens Healthineers Thromboplastins:</i>
REF OUHP29, OUHP49	Thromborel® S, or
REF B4212-40, B4212-50, B4212-100	Dade® Innovin®
Анализаторы коагуляции ^c , такие как:	<ul style="list-style-type: none"> • Atellica® COAG 360 System • BCS® XP System • BFT II Analyzer • SYSMEX CA-500/CA-600 series • SYSMEX CA-1500 System • SYSMEX CS-2000i/CS-2100i System • SYSMEX CS-2500 System • SYSMEX CS-5100 System

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

Обратите внимание, что применение на других анализаторах может быть подтверждено производителем прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под его ответственность, если не будут изменены предполагаемая цель и производительность.

В зависимости от используемого тромбопластина, для калибровки необходимо использовать разное количество калибровочных плазм. PT-Multi **CALIBRATOR 1** благодаря PT-Multi **CALIBRATOR 6** используются с Dade® Innovin®. PT-Multi **CALIBRATOR 1** благодаря PT-Multi **CALIBRATOR 5** используется с Thromborel® S.

Выполнение калибровки

Первичную калибровку (присвоение значений) от PT-Multi **CALIBRATOR 1** до PT-Multi **CALIBRATOR 6** в INR осуществляет производитель. Аналитические значения калибровочной плазмы напрямую связаны с международным эталонным препаратом (IRP) соответствующего тромбопластина в соответствии с руководством ВОЗ².

Внутренний контроль качества

Точность эталонной кривой следует оценивать путем проведения соответствующих контролей. Контроли перечислены в инструкциях по применению каждого соответствующего реагента. Если контроли неоднократно обнаруживают систематические отклонения от заявленного интервала Таблицы приписанных значений, зависящей от партии, должна быть установлена новая эталонная кривая. Значения можно вводить через устройство хранения данных в системе Atellica® COAG 360 и системе BCS® XP.

Ручная оценка

1. Расчет эталонной кривой INR

Протромбиновое время от PT-Multi **CALIBRATOR 1** до PT-Multi **CALIBRATOR 6** (от PT-Multi **CALIBRATOR 1** до PT-Multi **CALIBRATOR 5** с использованием Thromborel® S) измеряют в двух измерениях. Средние значения нанесены в виде двойного логарифма (ось x: значения INR; ось y: протромбиновое время в секундах). Точки калибровки соединяются наилучшей прямой линией. Значение INR плазмы пациента может быть напрямую считано из двойного логарифмического представления этой эталонной кривой.

$$[\log(s) = 1/ISI \cdot \log(INR) + \log(MNPT)]$$

$$y = m \cdot x + b$$

Примечание: Только при использовании двойного логарифмического масштабирования числовые значения m и b можно считывать непосредственно с графика.

2. Расчет специфических для лаборатории, местных значений ISI и MNPT.

Определение специфического для лаборатории локального ISI основано на приведенном выше уравнении. Таким образом, ISI можно определить графически или рассчитать.

Графическое определение местных ISI и MNPT

Рассчитайте наклон эталонной кривой INR, созданной в разделе «1. Расчет эталонной кривой INR», стр. 5.

Лабораторный ISI соответствует обратной величине наклона (m) этой прямой линии, т. е. ISI = 1/m.

MNPT [s] соответствует точке пересечения оси Y с эталонной кривой.

Расчет местных ISI и MNPT

Локальный ISI и MNPT можно рассчитать на основе линейного уравнения ($y = \log(s)$; $x = \log(INR)$; m = наклон прямой линии; b = y-пересечение оси). Для определения параметров линейного уравнения обратитесь к стандартным математическим процедурам.

Местный ISI = 1/m

MNPT = 10^b

Пример

Калибровочная плазма	s	INR	log (INR)	log (s)
L1	9.0	1.00	0.00	0.950
L2	11.1	1.21	0.08	1.05
L3	14.8	1.60	0.20	1.17
L4	23.5	2.46	0.39	1.37
L5	42.0	4.25	0.63	1.62
L6	53.5	5.34	0.73	1.73

Калибровочная плазма	s	INR	log (INR)	log (s)
	Уклон m			1.06
	местный ISI			0.94
	Пересечение по оси Y			0.96
	MNPT			9.12 s

Примечание. При использовании эталонной кривой INR нет необходимости определять локальные ISI и MNPT. INR любого значения PT в секундах считывается непосредственно с эталонной кривой INR. Было показано, что это прямое определение INR повышает точность отчетности по INR по сравнению с расчетом INR с использованием значений ISI и MNPT, предоставленных производителем¹.

Ограничения

Эталонная кривая действительна только для конкретной партии PT-Multi **CALIBRATOR** тромбопластинового реагента Siemens Healthineers. Калибровка зависит от прибора и реагента. Для каждой новой партии реагента тромбопластина требуется новая калибровка. В дальнейшем требуется новая калибровка при изменении экспериментальных условий, программного обеспечения, а также после технического обслуживания и ремонта прибора.

Техническая поддержка

Для получения поддержки клиентов обратитесь к местному поставщику технической поддержки или дистрибьютор. siemens-healthineers.com

Использованная литература

1. Adcock DM, Johnston M. Evaluation of Frozen Plasma Calibrants for enhanced Standardization of the International Normalized Ratio (INR): A Multi-Center Study. *Thromb Haemost.* 2002;87:74-9.
2. Poller L. The Prothrombin Time. Prepared on behalf of the World Health Organization. WHO/LAB/98.3. 1998.
3. Van den Besselaar AMHP. Precision and Accuracy of the International Normalized Ratio in Oral Anticoagulant Control. *Haemostasis.* 1996;26:248-65.
4. Fairweather RB, Ansell J, van den Besselaar AMHP, et al. College of American Pathologists Conference XXXI on Laboratory Monitoring of Oral Anticoagulant Therapy. Laboratory Monitoring of Oral Anticoagulant Therapy. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122:768-81.

Определение символов

На маркировке продукта могут быть следующие символы:

	Не использовать повторно		Использовать до
	Код партии		Номер по каталогу
	Осторожность		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европейском Сообществе		Содержит достаточно для <n> тестов
	Биологический риск		Медицинское устройство для диагностики in vitro
	Ограничение температуры		Обратитесь к инструкции по использованию
	Нестерильный		Маркировка CE соответствия
	Маркировка CE в соответствии с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер уведомленного органа может варьироваться.		Содержание
	Стоимость восстановления		Уровень
	Беречь от солнечного света и тепла		Предупреждение
	Опасность		Рецептурное устройство (только для США)
	Штрих-код идентификации устройства (UDI)		xx/xx/xx REACH Номер авторизации

Легальная информация

Atellica, BCS, Dade, Innovin и Thromborel являются товарными знаками Siemens Healthineers. SYSMEX является товарным знаком SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2010–2021. Все права защищены.

Перевод соответствует оригиналу.
Переводчик: Булойчик Л.



Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
91052 Эрланген
Германия
Телефон: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Марбург
Германия
siemens-healthineers.com

ProC® Global

реагент ProC Global

Полоса изменений указывает на обновление до предыдущей версии.

CE0197

Предполагаемое использование

ProC® Global — это диагностический реагент, применяемый in vitro для количественного определения антикоагулянтной способности системы протеина С, а также для диагностики наследственных или приобретенных состояний недостаточности системы протеина С у пациентов с тромбоэмболическими заболеваниями или с риском тромбоэмболических заболеваний, используя человеческую плазму в цитрате натрия, с помощью автоматизированных коагулометрических методов.

Кроме того, в сочетании с **FACTOR V DEFICIENT** Т анализ можно использовать для диагностики наличия лейденской мутации фактора свертывания крови V.

Для тестирования ProC® Global не существует международных эталонных препаратов или методов.

Резюме и объяснение

Система протеина С является важным механизмом, участвующим в регуляции коагуляционной активности. Активированный протеин С (APC) взаимодействует со своим кофактором, протеином S, тем самым инактивируя прокоагулянтные кофакторы фактор VIIa и фактор Va. Нарушения в этой системе увеличивают риск тромбоза. До сих пор сообщалось, что такие расстройства в первую очередь связаны с дефицитом или дефектами ингибиторов, а также с аутоантителами¹.

ProC® Global — это глобальный анализ коагуляции, который отражает суммарный эффект пути активации PC путем измерения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), до и после активации эндогенного протеина С Протаксом, змеиным ядом, который является чувствительным к нарушениям пути активации протеина С, таким как дефицит протеина С или протеина S, наличие фактора V Лейдена или аутоантител, влияющих на систему протеина С². Низкие глобальные нормализованные отношения ProC связаны с более высоким риском рецидивирующей венозной тромбоэмболии и идиопатического невынашивания беременности^{3–5}.

В сочетании с предварительным разведением образца в дефицитной плазме по FV, ProC® Global можно использовать в качестве скринингового анализа на наличие фактора Лейдена V⁶.

Принципы процедуры

Инкубация плазмы с активатором протеина С (яд *Agkistrodon contortrix*) и активатором контактной фазы вызывает активацию эндогенного протеина С и внутреннего каскада коагуляции.

Коагуляция запускается добавлением ионов кальция. Активированный протеин С в сочетании с эндогенным протеином S инактивирует прокоагулянтные кофакторы FVIIa и FVa. Это задерживает образование тромбов. Определяют время, необходимое для образования сгустка (PCAT = время свертывания, зависящее от активности белка С). В плазме с уменьшенной емкостью системы протеина С время свертывания менее заметно увеличивается.

Необходимо исключить наличие дефицита прокоагуляционных факторов или наличие очень высоких уровней гепарина, так как это может вызвать удлинение времени свертывания и, таким образом, маскировать дефицит в системе протеина С. Для этой цели используется контроль PCAT/0, который должен быть меньше или равен 60 секундам. В PCAT/0 вместо добавления активатора протеина С в образец плазмы добавляется только буфер. Эта проверка правдоподобия особенно необходима для пациентов, получающих терапию гепарином или пероральными антикоагулянтами. Кроме того, перед использованием в тесте образец можно смешать 1+4 с **FACTOR V DEFICIENT**

Это сводит к минимуму влияние других факторов, и сниженное нормализованное отношение почти исключительно связано с наличием фактора V Лейдена.

Реагенты

Примечание: ProC® Global можно использовать с автоматическими анализаторами коагуляции. Компания Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (листы по применению) для нескольких анализаторов коагуляции. Справочные руководства (таблицы приложений) содержат информацию об обращении с анализаторами/тестами и информацию о характеристиках, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей Инструкции по применению. В этом случае информация, содержащаяся в справочных руководствах (листах приложений), заменяет информацию, содержащуюся в настоящей инструкции по применению. Пожалуйста, обратитесь также к руководству по эксплуатации производителя прибора!

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
ProC® Global			
REAGENT / APTT	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> • Диоксид кремния (1,2 г/л) • соевый лецитин (0,25 г/л) • Хлорид натрия • HEPES • Консервант: <ul style="list-style-type: none"> • Азид натрия (< 1 г/л) pH 7,6	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	15–25 °C: когда-то открытый, 24 часа ^a ; 15°C: когда-то открытый, 2 дня ^a ; 2–8 °C: когда-то открытый, 2 недели ^b
ACTIVATOR	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • Яд <i>Agkistrodon contortrix</i> (восстановленный: 200 ед/л^c) • HEPES • Нейтрализатор гепарина: <ul style="list-style-type: none"> • Гексадиметрина бромид (восстановленный: 11 мг/л) • Консервант: <ul style="list-style-type: none"> • реакционная масса 5-хлор-2-метил-2Н-изотиазол-3-1 / 2-метил-2Н-изотиазол-3-1 (3:1) (восстановленный: 10 мг/л) pH 7,4	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	15–25 °C: когда-то открытый, 24 часа ^a ; 15°C: когда-то открытый, 2 дня ^a ; 2–8 °C: когда-то открытый, 2 недели ^b ; –20 °C: восстановленный, 4 недели ^{b,d}
BUFFER	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> • HEPES • Нейтрализатор гепарина: <ul style="list-style-type: none"> • Гексадиметрина бромид (11 мг/л) • Консервант: <ul style="list-style-type: none"> • реакционная масса 5-хлор-2-метил-2Н-изотиазол-3-1 / 2-метил-2Н-изотиазол-3-1 (3:1) (10 мг/л) pH 7,4	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	15–25 °C: когда-то открытый, 24 часа ^a ; 15°C: когда-то открытый, 2 дня ^a ; 2–8 °C: когда-то открытый, 2 недели ^b

- a открытый флакон
 b закрытый флакон
 c в зависимости от конкретной деятельности
 d заморозить только один раз

Встроенная стабильность

Информация о бортовой стабильности указана в справочных руководствах (листах приложений) для различных анализаторов коагуляции.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики in vitro

Для профессионального использования в лаборатории.

Согласно регламенту ЕС 2017/746, о любом серьезном инциденте, который произошел в отношении устройства, необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны на сайте [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



Предупреждение! ProC Global

Опасный ингредиент: реакционная масса 5-хлор-2-метил-2Н-изотиазол-3-она / 2-метил-2Н-изотиазол-3-она (3:1) (0.0741 % [w/w]).

H315: Вызывает раздражение кожи. **H317:** Может вызвать аллергическую реакцию кожи. **H319:** Вызывает серьезное раздражение глаз. **H411:** Токсично для водных организмов, с долгосрочными последствиями.

P261: Избегайте вдыхания пыли. **P264:** Тщательно мойте руки после использования. **P280:** Носите защитные перчатки/защитную одежду/защиту глаз/защиту лица. **P273:** Избегайте попадания в окружающую среду. **P302 + P352:** ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом. **P333 + P313:** Если возникает раздражение кожи или сыпь: обратитесь за медицинской помощью. **P362 + P364:** Снять загрязненную одежду и постирать ее перед повторным использованием. **P337 + P313:** Если раздражение глаз не проходит: обратитесь за медицинской помощью. **P391:** Устранить утечку. **P501:** Утилизируйте содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными нормами.

ProC Global **BUFFER**

Опасный ингредиент: реакционная масса 5-хлор-2-метил-2Н-изотиазол-3-она / 2-метил-2Н-изотиазол-3-она (3:1) (0.00102 % [w/w]).

Может вызвать аллергическую реакцию.

ProC Global **ACTIVATOR**

Опасный ингредиент: яд *Agkistrodon contortrix*.

Может вызвать аллергическую реакцию.

Осторожно

ProC Global **ACTIVATOR**

Это устройство содержит материал животного происхождения, и с ним следует обращаться как с потенциальным переносчиком и распространителем болезни.

Содержит азид натрия в качестве консерванта. Азид натрия может реагировать с медью или свинцом с образованием взрывоопасных азидов металлов. При утилизации промойте реагенты большим объемом воды, чтобы предотвратить накопление азидов. Утилизация в дренажные системы должна осуществляться в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой вашего учреждения. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым способом и в соответствии со всеми государственными требованиями.

Краткий обзор безопасности и эффективности (SSP) доступен в европейской базе данных по медицинским устройствам (см. общедоступный веб-сайт Eudamed:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Удовлетворительное выполнение теста гарантируется только в том случае, если используются реагенты из указанных партий; допустимая комбинация партий реагентов указана на тестовом наборе.

ProC Global **ACTIVATOR**: растворить в 2 мл дистиллированной воды и инкубировать не менее 5 минут при температуре от 15 до 25 °C, время от времени встряхивая.

ProC Global **REAGENT APTT** перед первым использованием слегка встряхните и используйте при комнатной температуре (от 15 до 25 °C). Реагент необходимо повторно встряхнуть через 24 часа после использования.

Нагрейте ProC Global **BUFFER** до 15 - 25 °C и CaCl₂ **SOLUTION** 0.025 моль/л до 37 °C.

Тщательно перемешайте еще раз перед использованием.

Сбор и обработка образцов

Сбор образца

Для получения плазмы тщательно смешать 1 часть раствора цитрата натрия (0,11 моль/л) с 9 частями венозной крови, избегая образования пены. Немедленно отцентрифугировать при ускорении не менее 1500 g в течение 10 минут. **При заборе плазмы убедитесь, что тромбоциты отсутствуют.** Если образец необходимо заморозить, отцентрифугируйте взятую плазму и **быстро** заморозьте супернатант в хорошо закрытом пластиковом контейнере.

Хранение образца

Стабильность образцов:

15 - 25 °C	4 часа
-20 °C	1 месяц

Образцы плазмы, хранящиеся при температуре -20 °C, необходимо разморозить при 37 °C в течение 10 минут, а затем провести определение в течение 2 часов.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание		
OQLS13	ProC® Global		
	APTT реагент для ProC® Global	4 ×	5 mL
	ProC Global REAGENT APTT		
	Реагент-активатор для ProC® Global	4 × →	2 mL
	ProC Global ACTIVATOR		
	Буфер для ProC® Global	4 ×	2 mL
	ProC Global BUFFER		

Необходимые, но не предоставленные материалы

Предмет	Описание
REF ORHO37	CaCl ₂ SOLUTION , Раствор хлорида кальция
REF ORKL17	STANDARD PLASMA Стандартная человеческая плазма
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма N
REF OQKE17	ProC CONTROL , ProC® Контрольная плазма
REF ORSM19	FACTOR V DEFICIENT , Плазма с дефицитом фактора свертывания V
Анализаторы коагуляции ^е , такие как:	<ul style="list-style-type: none"> • Atellica® COAG 360 System • BCS® XP System • BFT II Analyzer • SYSMEX CA-1500 System • SYSMEX CS-2000i/CS-2100i System • SYSMEX CS-2500 System • SYSMEX CS-5100 System

^е Доступность анализаторов зависит от страны.

Обратите внимание, что применение с другими анализаторами может быть подтверждено производителем прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под его ответственность, если не будут изменены предполагаемая цель и производительность.

Ручное тестирование

Довести пробирки до 37 °C перед началом теста.

Схема пипетирования для определения PCAT и PCAT/0:

	ProC® Global		ProC® Global / FV	
	PCAT	PCAT/0	PCAT	PCAT/0
Цитратная плазма	100 нМ	100 нМ	20 нМ	20 нМ
FACTOR V DEFICIENT	-	-	80 нМ	80 нМ
ACTIVATOR	100 нМ	-	100	-
BUFFER	-	100 нМ	-	100 нМ
REAGENT APTT	100 нМ	100 нМ	100 нМ	100 нМ
Инкубировать 3 мин при 37 °C				
CaCl ₂ SOLUTION (37 °C)	100 нМ	100 нМ	100 нМ	100 нМ

При добавлении раствора хлорида кальция включают секундомер или таймер на коагуляционном анализаторе и определяют время коагуляции.

При добавлении раствора хлорида кальция включают секундомер или таймер на коагуляционном анализаторе и определяют время коагуляции.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон:

CONTROL N

Патологический диапазон:

ProC **CONTROL**

Два контроля (один в нормальном диапазоне и один в патологическом диапазоне) должны быть измерены в начале тестового прогона, после каждой смены флакона с реагентом и, по крайней мере, один раз в течение 8-часовой смены. Контрольный материал должен быть подготовлен и обработан так же, как и образцы. Каждая лаборатория должна установить свои собственные доверительные интервалы для контроля. Этот интервал обычно составляет от ± 2 до $\pm 2,5$ стандартных отклонений от среднего контрольного значения. Если измеренное контрольное значение выходит за пределы заданного диапазона, необходимо проверить реагенты, калибровочный коэффициент и коагуляционный анализатор. Прежде чем сообщать о значениях пациента, рекомендуется задокументировать все шаги, которые были предприняты для выявления и устранения проблемы. Для каждой новой партии реагентов или контролей должны быть определены новые контрольные диапазоны.

Результаты

Для обеспечения межлабораторной сопоставимости результатов, которые могут различаться в зависимости от разных анализаторов, рассчитывается нормализованное отношение (NR). Это делается путем вычисления отношения PCAT и PCAT/0 и умножения на калибровочный коэффициент (CF), который рассчитывается на основе измеренного отношения **STANDARD PLASMA** (SHP) и значение чувствительности (SV) для SHP:

$$NR = (PCAT:PCAT/0)_{\text{sample}} \times CF$$

$$CF = SV / (PCAT:PCAT/0)_{\text{SHP}}$$

Калибровочный коэффициент необходимо переопределять каждый месяц для каждого анализатора коагуляции и каждой партии реагента.

Ограничения

Предварительная активация образцов из-за неправильного отбора образцов (заметных из-за систематических отклонений от референтного диапазона для PCAT/0) может привести к ложным результатам. Образцы глубокой заморозки могут демонстрировать плохую воспроизводимость, если клеточные компоненты не были тщательно отделены во время сбора плазмы.

Для определения нормализованного соотношения следует использовать только образцы, имеющие значение PCAT/0 менее 60 секунд, поскольку в противном случае невозможно четко оценить эффект системы с протеином С. Длительный PCAT/0 также может быть связан с приемом волчаночного антикоагулянта.

Поскольку лечение производными кумарина снижает активность факторов, включая протеин С и протеин S, обычно обнаруживается, что образцы от пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, имеют результаты ниже границ распознавания. Реагенты ProC® Global содержат нейтрализатор гепарина, который позволяет проводить анализ при уровне гепарина до 0,8 ЕД/мл.

Плазмин разрушает белок C7. Таким образом, образцы от пациентов, проходящих лизисную терапию, могут давать ложноположительные результаты (укороченное время коагуляции).

Компания Siemens Healthineers подтвердила использование этих реагентов на различных анализаторах для оптимизации характеристик продукта и соответствия его спецификациям. Обратите внимание, что применение на других анализаторах может быть проверено производителем прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под его ответственность, если не будут изменены предполагаемая цель и производительность. Определяемые пользователем модификации не поддерживаются Siemens Healthineers, поскольку они могут повлиять на производительность системы и результаты анализа. Пользователь несет ответственность за подтверждение изменений в этих инструкциях или использование реагентов на анализаторах, отличных от включенных в Листы приложений Siemens Healthineers или настоящие инструкции по применению.

Результаты этого теста всегда следует интерпретировать в сочетании с историей болезни пациента, клинической картиной и другими данными.

Ожидаемые значения

PCAT и PCAT/0 определяют на ВСТ с использованием образцов здоровых взрослых, не являющихся носителями лейденской мутации фактора V. В таблице приведены медиана и диапазон результатов с 5-го по 95-й процентиль в секундах, а также нормализованные отношения.

Референтные интервалы варьируются от лаборатории к лаборатории в зависимости от обслуживаемой популяции и используемого метода, метода, оборудования и партии реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить свои собственные контрольные интервалы или проверять их каждый раз, когда изменяется одна или несколько из вышеупомянутых переменных.

	ProC® Global			ProC® Global / FV		
	n	Медиана	5ый_95ый Процентиль	n	Медиана	5ый_95ый Процентиль
PCAT	234	132 с	85→200 с	243	151 с	128–173 с
PCAT/0	234	44 с	35–55 с	243	78 с	68–91 с
нормализованное отношение	234	0.94	0.69→1.56	243	0.99	0.86–1.10

Характеристики производительности

Диапазон измерения

Диапазон измерения зависит от индивидуального применения анализа из-за условий, связанных с прибором. Данные о производительности для конкретного применения перечислены в соответствующем справочном руководстве прибора.

Специфичность и чувствительность

ProC® Global / FV

ProC® Global используется в сочетании с **FACTOR V DEFICIENT**, и с пределом принятия решений 0,7 для нормализованного отношения, имеет чувствительность 98 % (95 % доверительный интервал от 91,8 до 99,7 %) для фактора V Лейдена и специфичность 99 % (от 96,4 до 99,7 %).

ProC® Global

Для ProC® Global без использования **FACTOR V DEFICIENT** нормализованное отношение 0,8 было установлено эмпирически в качестве предела принятия решения для обнаружения присутствия фактора V Лейдена или дефицита протеина С или протеина S. Этот предел принятия решения позволяет высокочувствительно обнаруживать заявленные нарушения системы протеина С. В клиническом исследовании было обнаружено, что тест имеет следующую чувствительность (в скобках доверительный интервал 95 %): 100 % (от 94,4 до 100,0 %) для фактора V Лейдена, 92 % (от 80,4 до 97,7 %) для дефицита протеина С (активность < 70 % от нормы) и 89 % (от 79,7 до 94,7 %) при дефиците протеина S (активность < 60 % от нормы). В то же время в группе здоровых доноров крови этот предел принятия решения имеет специфичность 79 % (95 % доверительный интервал от 73,7 до 84,5 %). Для симптоматических случаев дефицита протеина S анализ ProC® Global показал в исследовании чувствительность 92,3 % после исключения случаев без тромботических проявлений из расчета чувствительности⁸. Нормализованные отношения ниже нормальных образцов также могут быть вызваны высокой активностью фактора V и фактора VIII или наличием волчаночного антикоагулянта⁹.

Точность

На ВСТ коэффициенты вариации внутри анализа, определенные для нормализованного отношения, составляли от 2,2 до 6,6%, тогда как коэффициенты вариации между анализами находились в диапазоне от 1,5 до 8,2%.

Другие результаты, относящиеся к конкретной системе, приведены в соответствующих справочных руководствах (таблицах приложений).

Воспроизводимость была оценена Siemens Healthineers для ProC Global на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2020 году. Было установлено, что общая медиана воспроизводимости CV% составляет <7 %, включая факторы вариабельности партии, прибора, лаборатории и оператора.

Техническая поддержка

Для получения поддержки клиентов обратитесь к местному поставщику технической поддержки или дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Current Version of Application Sheets

ProC® Global can be used in combination with various automated coagulation analyzers. Siemens Healthineers provides Reference Guides/Application Sheets for the coagulation analyzers listed in section "Materials Required but not Provided", page 4 under the dedicated link below: siemens-healthineers.com/rg

Поскольку Siemens Healthineers постоянно следит за эффективностью и безопасностью продукта, пользователи должны убедиться, что они работают с правильной редакцией инструкций для используемых партий продукта. Пожалуйста, периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

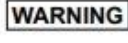
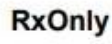
Номер версии IFU указан на каждой этикетке коробки с продуктом. Siemens Healthineers гарантирует, что все партии продуктов с одинаковым номером версии IFU совместимы с электронной маркировкой, представленной на сайте siemens-healthineers.com/eIFU.

Использованная литература

1. Esmon CT. The protein C pathway. Chest. 2003;124(3 Suppl):26S-32S.
2. Dati F, Hafner G, Erbes H, et al. ProC Global: the first functional screening assay for the complete protein C pathway. Clin Chem. 1997;43(9):1719-23
3. Eichinger S, Hron G, Hirschl M, et al. Prediction of recurrent venous thromboembolism by measuring ProC Global. Thromb Haemost. 2007;98(6):1232-6.
4. Grand'Maison A, Bates SM, Johnston M, et al. "ProC Global": a functional screening test that predicts recurrent venous thromboembolism. Thromb Haemost. 2005 Mar;93(3):600-4.
5. Sarig G, Lanir N, Hoffman R, et al. Protein C global assay in the evaluation of women with idiopathic pregnancy loss. Thromb Haemost. 2002 Jul;88(1):32-6.
6. Quincampoix JC, Legarff M, Rittling C, et al. Modification of the ProC Global assay using dilution of patient plasma in factor V-depleted plasma as a screening assay for factor V Leiden mutation. Blood Coagul Fibrinolysis. 2001;12(7):569-76.
7. Váradi K, Philapitsch A, Santa T, Schwarz HP. Activation and inactivation of human protein C by plasmin. Thromb Haemost. 1994; 71: 615-21.
8. Gemmati D, Serino ML, Tognazzo S, et al. The reduced sensitivity of the ProC Global test in protein S deficient subjects reflects a reduction in the associated thrombotic risk. Blood Coag Fibrinolysis 2001, 12:691-7.
9. Kraus M, Noah M, Fickenscher K. The PCAT - a simple screening assay for assessing the functionality of the protein C anticoagulant pathway. Thromb Res 1995; 79: 217-22.

Определение символов

На маркировке продукта могут быть следующие символы:

	Не использовать повторно		Использовать до
	Код партии		Номер по каталогу
	Осторожность		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европейском Сообществе		Содержит достаточно для <n> тестов
	Биологический риск		Медицинское устройство для диагностики in vitro
	Ограничение температуры		Обратитесь к инструкции по использованию
	Нестерильный		Маркировка CE соответствия
	Маркировка CE в соответствии с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер уведомленного органа может варьироваться.		Содержание
	Стоимость восстановления		Уровень
	Беречь от солнечного света и тепла		Предупреждение
	Опасность		Рецептурное устройство (только для США)
	Штрих-код идентификации устройства (UDI)		xx/xx/xx REACH Номер авторизации

Легальная информация

Atellica, BCS and ProC являются товарными знаками Siemens

Healthineers. SYSMEX является товарным знаком SYSMEX

CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Перевод соответствует оригиналу.
Переводчик: Булойчик Л.



Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Хенкештрассе 127
91052 Эрланген
Германия
Телефон: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Эмиль-фон-Беринг-Штр. 76
35041 Марбург
Германия
siemens-healthineers.com

Control Plasma N

плазма контрольная Control Plasma N

CE0197

Полоса изменений указывает на обновление до предыдущей версии.

Предполагаемое использование

CONTROL N представляет собой контрольный образец, используемый для оценки прецизионности и аналитического отклонения следующих аналитов в пределах нормы:

1. Протромбиновое время (PT)
2. Активированное частичное тромбопластиновое время (APTT)
3. Тромбиновое время (TT)
4. Батроксобиновое время
5. Фибриноген
6. Факторы коагуляции II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII и vWF
7. Ингибиторы: Антитромбин III, протеин C, протеин S, α_2 -антиплазмин, C1-ингибитор
8. Плазминоген
9. Аналиты линии ProC
10. Волчаночные антикоагулянты

Приписанные значения были определены в Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH с использованием реагентов Siemens Healthineers на механических и фотооптических системах коагуляции.

Реагенты

Примечание: **CONTROL N** можно использовать ручную или на автоматических анализаторах коагуляции. Компания Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (листы по применению) для нескольких анализаторов коагуляции. Справочные руководства (таблицы приложений) содержат информацию об обращении с анализаторами/тестами и информацию о характеристиках, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей Инструкции по применению. В этом случае информация, содержащаяся в справочных руководствах (листах приложений), заменяет информацию, содержащуюся в настоящей инструкции по применению. Пожалуйста, обратитесь также к руководству по эксплуатации производителя прибора!!

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Control Plasma N CONTROL N	Лиюфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • Человеческую плазму^a • Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> • HEPES (восстановленный: 12 г/л) 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	15–25 °C: восстановленный, 4 часа ^b ; ≤ –20 °C: восстановленный, 4 недели ^b

^a из объединенной плазмы, полученной от отобранных здоровых доноров крови

^b закрытый оригинальный флакон

Во избежание контактной активации системы свертывания препарат выпускается в силиконизированных флаконах. **CONTROL N** не содержит консервантов

Восстановленный **CONTROL N** можно замораживать и размораживать однократно. Восстановленная контрольная плазма должна быть заморожена как можно быстрее в плотно закрытом контейнере. Размораживание следует проводить при температуре 37 °C в течение 10 минут. Восстановленная контрольная плазма не должна подвергаться воздействию температуры от 15 до 25 °C более 2 часов после оттаивания.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in-vitro*.

Для профессионального использования в лаборатории

Согласно регламенту ЕС 2017/746, о любом серьезном инциденте, который произошел в отношении устройства, необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны на сайте [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



ОСТОРОЖНО! ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Каждый донор или донорская единица были проверены и признаны отрицательными в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вируса гепатита В (ВГВ) и вируса гепатита С (ВГС) с использованием либо тестов, имеющих маркировку CE, либо одобренных FDA для этой цели. Поскольку ни один известный тест не может дать полной гарантии отсутствия инфекционных агентов, со всеми продуктами человеческого происхождения следует обращаться с соответствующей осторожностью.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой вашего учреждения. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым способом и в соответствии со всеми государственными требованиями.

Краткий обзор безопасности и эффективности (SSP) доступен в европейской базе данных по медицинским устройствам (см. общедоступный веб-сайт Eudamed: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

1. Восстановите **CONTROL N** добавив 1,0 мл дистиллированной или деионизированной воды.
2. Тщательно взболтать до полного растворения (без образования пены)..
3. Дайте постоять при температуре от 15 до 25 °C не менее 15 минут.
4. Перед использованием еще раз тщательно встряхнуть.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание		
ORKE41	Control Plasma N CONTROL N Таблица присвоенных значений и диапазонов для конкретных партий и методов	10 × →	1 mL

Необходимые, но не предоставленные материалы

Предмет	Описание
Анализатор коагуляции, такой как ^c :	<ul style="list-style-type: none"> • Atellica® COAG 360 System • BCS® XP System • BFT II Analyzer • SYSMEX CA-500/CA-600 series • SYSMEX CA-1500 System • SYSMEX CS-2000i/CS-2100i System • SYSMEX CS-2500 System • SYSMEX CS-5100 System • SYSMEX CN-3000/CN-6000 System

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

Обратите внимание, что применение на других анализаторах может быть подтверждено производителем прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под его ответственность, если не будут изменены предполагаемая цель и производительность.

Используйте с соответствующими реагентами в соответствии с инструкциями по применению реагентов.

CONTROL IN следует запускать не реже одного раза каждые 8 часов для любых анализов, проводимых для тестирования пациентов в течение этого интервала или в соответствии с местными рекомендациями/требованиями. Контроль следует запускать после каждой новой калибровочной кривой и после каждой смены флакона с реагентом. Повторная калибровка может потребоваться, если контрольные значения выходят за пределы целевого диапазона. Не сообщайте результаты теста, если контроли выходят за пределы допустимого диапазона.

Ожидаемые значения

Ожидаемые значения приведены в прилагаемой таблице присвоенных значений для конкретных партий и методов. Эти значения приведены только в качестве рекомендации; рекомендуется, чтобы каждая лаборатория устанавливала свой собственный целевой диапазон.

Значения можно вводить через устройство хранения данных в системе Atellica® COAG 360 и системе BCS® XP.

Ограничения процедуры

Если используются другие принципы измерения, полученные значения времени коагуляции могут отличаться от заданных значений в зависимости от того, какой прибор используется. Приписанные значения (среднее время коагуляции), данные для PT, APTT, тромбинового времени в секундах и анализа волчаночного антикоагулянта, в значительной степени зависят от метода, инструмента и техники и поэтому служат только в качестве ориентира.

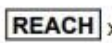
Техническая поддержка

Для получения поддержки клиентов обратитесь к местному поставщику технической поддержки или дистрибьютору.

siemens-healthineers.com

Определение символов

На маркировке продукта могут быть следующие символы:

	Не использовать повторно		Использовать до
	Код партии		Номер по каталогу
	Осторожность		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европейском Сообществе		Содержит достаточно для <п> тестов
	Биологический риск		Медицинское устройство для диагностики in vitro
	Ограничение температуры		Обратитесь к инструкции по использованию
	Нестерильный		Маркировка CE соответствия
	Маркировка CE в соответствии с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер уведомленного органа может варьироваться.		Содержание
	Стоимость восстановления		Уровень
	Беречь от солнечного света и тепла		Предупреждение
	Опасность		Рецептурное устройство (только для США)
	Штрих-код идентификации устройства (UDI)		xx/xx/xx REACH Номер авторизации

Легальная информация

Atellica and BCS являются товарными знаками Siemens Healthineers. SYSMEX является товарным знаком SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2010–2021. Все права защищены.

Перевод соответствует оригиналу.
Переводчик: Булойчик Л.



Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Хенкештрассе 127
91052 Эрланген
Германия
Телефон: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Эмиль-фон-Беринг-Штр. 76
35041 Марбург
Германия
siemens-healthineers.com

Standard Human Plasma

плазма калибровочная Standard Human Plasma

CE0197

Полоса изменений указывает на обновление до предыдущей версии.

Предполагаемое применение

STANDARD PLASMA используется для калибровки следующих тестов:

1. Протромбиновое время (PT)
2. Фибриноген (Метод Клауса)
3. Факторы коагуляции: FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, FXIII и vWF
4. Ингибиторы: Антитромбин III, Протеин С, Протеин S, α_2 -антиплазмин, C1-ингибитор
5. Плазминоген

Более того, **STANDARD PLASMA** следует использовать в качестве среды для разбавления проб для выбранных анализов, если это указано в листах заявок на эти анализы.

Кроме того, указанные значения чувствительности для реагентов ProC® предназначены для расчета нормализованного соотношения для ProC® Global и ProC® Global/FV.

Реагенты

Примечание: **STANDARD PLASMA** можно использовать ручную или на автоматических анализаторах коагуляции.

Компания Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (листы по применению) для нескольких анализаторов коагуляции. Справочные руководства (таблицы приложений) содержат информацию об обращении с анализаторами/тестами и информацию о характеристиках, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей Инструкции по применению. В этом случае информация, содержащаяся в справочных руководствах (листах приложений), заменяет информацию, содержащуюся в настоящей инструкции по применению. Пожалуйста, обратитесь также к руководству по эксплуатации производителя прибора!

Процентные значения, приведенные в прилагаемой таблице аналитических значений, относятся к пулу свежей цитратной плазмы человека, которая по определению демонстрирует 100 % нормы для всех факторов. Факторы коагуляции и ингибиторы, для которых доступен стандарт ВОЗ, ссылаются на этот стандарт, а значения даны в международных единицах (МЕ).

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Standard Human Plasma STANDARD PLASMA	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • человеческая плазма^a • Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> • HEPES (восстановленный: 12 г/л) 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	15–25 °C: восстановленный, 4 часа ^b ; ≤ –20 °C: восстановленный, 4 недели ^b

^a из объединенной плазмы, полученной от отобранных здоровых доноров крови

^b закрытый оригинальный флакон

Во избежание контактной активации системы свертывания препарат выпускается в силиконизированных флаконах.

STANDARD PLASMA не содержит консервантов.

Восстановленную **STANDARD PLASMA** нельзя хранить при температуре от 2 до 8 °C, ее можно заморозить и разморозить один раз.
 Восстановленная плазма должна быть заморожена как можно быстрее в плотно закрытом контейнере. Размораживание следует проводить при температуре 37 °C в течение 10 минут.
 Размороженную плазму следует использовать в течение 2 часов при температуре от 15 до 25 °C.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики in-vitro

Для профессионального использования в лаборатории

Согласно регламенту ЕС 2017/746, о любом серьезном инциденте, который произошел в отношении устройства, необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны на [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



ОСТОРОЖНО! ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Каждый донор или донорская единица были проверены и признаны отрицательными в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вируса гепатита В (ВГВ) и вируса гепатита С (ВГС) с использованием либо тестов, имеющих маркировку CE, либо одобренных FDA для этой цели. Поскольку ни один известный тест не может дать полной гарантии отсутствия инфекционных агентов, со всеми продуктами человеческого происхождения следует обращаться с соответствующей осторожностью.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой вашего учреждения. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым способом и в соответствии со всеми государственными требованиями.

Краткий обзор безопасности и эффективности (SSP) доступен в европейской базе данных по медицинским устройствам (см. общедоступный веб-сайт Eudamed: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

1. Восстановить **STANDARD PLASMA** добавлением 1,0 мл дистиллированной или деионизированной воды.
2. Тщательно взболтать до полного растворения (без образования пены).
3. Дайте постоять при температуре от 15 до 25 °C не менее 15 минут
4. Перед использованием еще раз тщательно встряхнуть.

Процедура

Для построения стандартных кривых и/или определения лабораторного фактора **STANDARD PLASMA** используется с соответствующими реагентами в соответствии с протоколом анализа в соответствующей инструкции по применению.

Предоставленные материалы

REF	Содержание		
ORKL17	Standard Human Plasma STANDARD PLASMA Таблица присвоенных значений и диапазонов для конкретных партий и методов	10 × →	1 mL

Необходимые, но не предоставленные материалы

Предмет	Описание
Анализатор коагуляции ^c , такой как:	<ul style="list-style-type: none"> • Atellica® COAG 360 System • BCS® XP System • BFT II Analyzer • SYSMEX CA-500/CA-600 series • SYSMEX CA-1500 System • SYSMEX CS-2000i/CS-2100i System • SYSMEX CS-2500 System • SYSMEX CS-5100 System • SYSMEX CN-3000/CN-6000 System

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

Обратите внимание, что применение на других анализаторах может быть подтверждено производителем прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под его ответственность, если не будут изменены предполагаемая цель и производительность.

Внутренний контроль качества

Точность стандартной кривой следует оценивать, запуская соответствующие контроли, которые перечислены в инструкциях по применению каждого соответствующего реагента. Если контроли показывают систематические отклонения от назначенных диапазонов Таблицы аналитических значений для партии и метода, необходимо установить новую стандартную кривую.

Значения можно вводить через устройство хранения данных в системе Atellica® COAG 360 и системе BCS® XP.

Ограничения

Стандартная кривая действительна для соответствующей партии используемого реагента и должна обновляться при смене партии, а также после любого изменения условий эксперимента.

Компания Siemens Healthineers подтвердила использование этих реагентов на различных анализаторах для оптимизации характеристик продукта и соответствия его спецификациям. Обратите внимание, что применение на других анализаторах может быть проверено производителем прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под его ответственность, если не будут изменены предполагаемая цель и производительность. Определяемые пользователем модификации не поддерживаются Siemens Healthineers, поскольку они могут повлиять на производительность системы и результаты анализа. Пользователь несет ответственность за подтверждение изменений в этих инструкциях или использовании реагентов на анализаторах, отличных от тех, которые включены в Листы приложений Siemens Healthineers или настоящие Инструкции по применению.

Техническая поддержка

Для получения поддержки клиентов обратитесь к местному поставщику технической поддержки или дистрибьютору siemens-healthineers.com

Определение символов

На маркировке продукта могут быть следующие символы:

	Не использовать повторно		Использовать до
	Код партии		Номер по каталогу
	Осторожность		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европейском Сообществе		Содержит достаточно для <n> тестов
	Биологический риск		Медицинское устройство для диагностики in vitro
	Ограничение температуры		Обратитесь к инструкции по использованию
	Нестерильный		Маркировка CE соответствия
	Маркировка CE в соответствии с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер уведомленного органа может варьироваться.		Содержание
	Стоимость восстановления		Уровень
	Беречь от солнечного света и тепла		Предупреждение
	Опасность		Рецептурное устройство (только для США)
	Штрих-код идентификации устройства (UDI)		xx/xx/xx REACH Номер авторизации

Легальная информация

Atellica, BCS и ProC являются товарными знаками Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Перевод соответствует оригиналу.
Переводчик: Булочник Л.



Siemens Healthineers Headquarters
Siemens Healthcare GmbH
Хенкештрассе 127
91052 Эрлангер
Германия
Телефон: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com

Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
Эмиль-фон-Беринг-Штр. 76
35041 Марбург
Германия
siemens-healthineers.com

Thromborel® S

CE0197

реагент Thromborel S

Предполагаемое использование

Тромборел® S представляет собой диагностический реагент in vitro для количественного определения протромбинового времени (РТ) в качестве вспомогательного средства для диагностики, скрининга нарушений гемостаза и мониторинга пероральной антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К в цитратно-натриевой плазме человека с помощью автоматизированного, полуавтоматического анализа и/или ручных коагулометрических методов.

Для мониторинга антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К РТ приводится в стандартизированном ВОЗ INR (Международный нормализованный коэффициент).

Резюме и объяснение

Thromborel® S представляет собой лиофилизированный реагент плацентарного тромбопластина человека. Реагент инициирует свертывание по внешнему и общему путям в глобальном скрининговом тесте, протромбиновое время (РТ).

РТ является клинически важным тестом для выявления нарушений свертывания крови и может использоваться¹⁻³:

- для мониторинга терапии пероральными антикоагулянтами у пациентов, получающих антагонисты витамина К,
- при предоперационной оценке риска кровотечения,
- при скрининге нарушений свертываемости крови, таких как подозрение на дефицит внешнего фактора,
- как помощь в диагностике нарушений гемостаза, таких как заболевания печени или ДВС-синдром
- получить концентрацию фибриногена (когда она находится в пределах нормы) из ПВ с помощью фотооптических анализаторов коагуляции.

Чувствительность Thromborel® S для мониторинга пероральной антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К очень близка к первому эталонному тромбопластину мозга человека ВОЗ и делает его полезным для мониторинга пероральной антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К. Кроме того, его высокая чувствительность (то есть чувствительность реагента к умеренно истощенной активности фактора) позволяет дифференцировать аномальные плазмы даже в диапазоне легкой патологии^{4,5}.

Кроме того, Thromborel® S можно использовать в сочетании с плазмой, дефицитной по соответствующим факторам FII, FV, FX или FVII, для количественного определения факторов свертывания крови: FII, FV, FX и FVII.

Принципы процедуры

Процесс коагуляции запускается инкубацией плазмы с оптимальным количеством тромбопластина и кальция. Затем измеряют время образования фибринового сгустка.

Реагенты

Примечание: Thromborel® S можно использовать вручную или на автоматических анализаторах коагуляции. Компания Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (листы по применению) для нескольких анализаторов коагуляции. Справочные руководства (таблицы приложений) содержат информацию об обращении с анализаторами/тестами и информацию о характеристиках, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей Инструкции по применению. В этом случае информация, содержащаяся в справочных руководствах (листах приложений), заменяет информацию, содержащуюся в настоящей инструкции по применению. Пожалуйста, также обратитесь к руководству по эксплуатации производителя прибора!

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Thromborel® S	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> плацента сухая (восстановленная ≤ 60 г/л) Хлорид кальция (восстановленный: ~1,5 г/л) Стабилизатор Консерванты 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	37 °C: восстановленный, 8 часов ^a ; 15–25 °C: восстановленный, 2 дня ^a ; 2–8 °C: восстановленный, 5 дней ^b

^a открытый флакон^b закрытый флакон**Встроенная устойчивость**

Информация о встроенной устойчивости указана в справочных руководствах (листах приложений) для различных анализаторов коагуляции.

Примечание об истечении срока годности реагента: Контрольные значения, выходящие за пределы назначенного диапазона для используемого контроля (например, **CONTROL IN**) являются индикатором истечения срока годности реагента.

Warnings and Precautions

Только для диагностики in-vitro.

Для профессионального использования в лаборатории

Согласно регламенту ЕС 2017/746, о любом серьезном инциденте, который произошел в отношении устройства, необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны на [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).

**Предупреждение! Thromborel® S**

Опасный ингредиент: Гентамицина сульфат (0.115 % [w/w]), реакционная масса 5-хлор-2-метил-2Н-изотиазол-3-она/2-метил-2Н-изотиазол-3-она (3:1) (0.0239 % [w/w]).

H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи. **H412:** Вреден для водных организмов с долгосрочными последствиями. **P261:** Избегайте вдыхания пыли. **P280:** Носите защитные перчатки/защитную одежду/защиту глаз/защиту лица. **P273:** Избегайте попадания в окружающую среду. **P302 + P352:** ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом. **P333 + P313:** Если возникает раздражение кожи или сыпь: обратитесь за медицинской помощью. **P362 + P364:** Снять загрязненную одежду и постирать ее перед повторным использованием. **P501:** Утилизируйте содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными нормами.

**ОСТОРОЖНО! ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ**

Реагент готовят из плаценты человека. В процессе производства предпринимаются шаги для удаления и/или инактивации любых вирусов, которые могут присутствовать.

Тем не менее, поскольку отсутствие инфекционных агентов не может быть доказано, со всеми материалами, полученными из человеческих тканей или биологических жидкостей, всегда следует обращаться с должной осторожностью, соблюдая меры предосторожности, рекомендованные для биологически опасных материалов.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой вашего учреждения. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым способом и в соответствии со всеми государственными требованиями.

Краткий обзор безопасности и эффективности (SSP) доступен в европейской базе данных по медицинским устройствам (см. общедоступный веб-сайт Eudamed: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Восстановите реагент Thromborel® S в количестве дистиллированной или деионизированной воды, указанном на этикетке флакона, и хорошо перемешайте, перевернув флакон 8–10 раз, затем подогрейте реагент до 37 °C перед использованием.

Обратите внимание: после достижения 37 °C реагент необходимо инкубировать при этой температуре в течение 30 минут. При использовании водяной бани рекомендуется общее время инкубации 45 минут. Перед использованием реагент необходимо тщательно перемешать.

Сбор и обработка образцов

Пожалуйста, обратитесь к документу CLSI H21-A5 для получения подробной информации о подготовке и хранении проб⁸.

Сбор образца

Смешайте девять частей свежесобранной крови пациента с одной частью 0,11 или 0,13 моль/л (3,2 % или 3,8 %) раствора цитрата натрия. Можно использовать вакуумную трубку или шприц.

Хранение образца

Хранить в нескрытой пробирке при комнатной температуре. Не храните на льду или при температуре от 2 до 8 °C, так как холодовая активация FVII может изменить результаты. Плазму следует протестировать в течение 24 часов после забора крови. Образцы не должны выдерживаться при температуре 37°C более 5 минут. Если пациент одновременно получает антикоагулянтную терапию на основе гепарина и кумарина, результаты могут варьироваться в зависимости от времени хранения.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание		
OUHP29	Thromborel® S Таблица значений ISI для конкретных партий и анализаторов	10 × →	4 mL
OUHP49	Thromborel® S Таблица значений ISI для конкретных партий и анализаторов	10 × →	10 mL

Необходимые, но не предоставленные материалы

Предмет	Описание
REF ORKE41	CONTROL N, Control Plasma N,
REF 84244-10	Ci-Trol CONTROL 1, Dade® Ci-Trol® Уровень контроля коагуляции 1 или
REF 291070	Dade® Ci-Trol® 1
REF OUPZ17	CONTROL P, Control Plasma P,
REF 84244-20	Ci-Trol CONTROL 2, Dade® Ci-Trol® Уровень контроля коагуляции 2 или
REF 291071	Dade® Ci-Trol® 2
REF 84244-30	Ci-Trol CONTROL 3, Dade® Ci-Trol® Уровень контроля коагуляции 3 или
REF 291072	Dade® Ci-Trol® 3
REF OPAT03	PT-Multi CALIBRATOR, PT-Multi Calibrator (Обратитесь к Инструкции по применению для получения подробной информации об использовании)
REF ORKL17	STANDARD PLASMA, Standard Human Plasma, или свежая нормальная плазма для определения времени реакции нормальной плазмы
—	Для сбора крови используйте цитрат натрия (0,11 моль/л / 3,2 %), или
—	Дистиллированная или деионизированная вода без консервантов
—	Пластиковые пробирки
—	Пластиковые пипетки для переноса

Предмет	Описание
–	Пипетки для точного измерения 10,0 мл, 1,0 мл, 0,20 мл и 0,10 мл
Анализаторы коагуляции ^c , такие как:	<ul style="list-style-type: none"> • Atellica® COAG 360 System • BCS® XP System • BFT II Analyzer • SYSMEX CA-500/CA-600 series • SYSMEX CA-1500 System • SYSMEX CS-2000i/CS-2100i System • SYSMEX CS-2500 System • SYSMEX CS-5100 System

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

Обратите внимание, что применение на других анализаторах может быть подтверждено производителем прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под его ответственность, если не будут изменены предполагаемая цель и производительность.

Ручное тестирование

Пипеткой внесите в пробирку, предварительно нагретую до 37 °C:	
Цитратная плазма	100 мкл
Инкубировать при 37°C в течение 1 минуты.	
Thromborel® S Реагент (нагретый до 37 °C)	200 мкл
При добавлении реагента Thromborel® S запустите секундомер или таймер на коагуляционном анализаторе и определите время коагуляции.	

Установление эталонной кривой в % от нормы

Обратитесь к справочному руководству (листу применения) для вашего анализатора для расчета с использованием % от нормы.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: **CONTROL N** или Ci-Trol **CONTROL 1**

Терапевтический диапазон: **CONTROL P**, Ci-Trol **CONTROL 2** или **CONTROL 3**

Два уровня материала для контроля качества (нормальный и патологический диапазоны) должны быть измерены в начале проведения теста, при каждой калибровке, при замене флакона с реагентом и не реже чем каждые восемь часов в каждый день тестирования. Контрольный материал следует обрабатывать как образец. Каждая лаборатория должна установить свои собственные диапазоны КК на основе установленных значений и диапазонов, предоставленных производителем контроля, или на основе значений, определенных лабораторией.

Если контрольные значения выходят за пределы определенного диапазона, проверьте прибор, реагент и калибровку на наличие проблем. Не публикуйте результаты пациентов до тех пор, пока не будет выявлена и устранена причина отклонения.

Результаты

Результаты могут быть представлены в секундах, в % от нормы или в виде международного нормализованного отношения (МНО). Эти результаты должны быть связаны с нормальным диапазоном для тестирования РТ в каждой лаборатории. Рекомендуется, чтобы результаты пациента сообщались клиницисту вместе с контрольным интервалом. Некоторые инструменты обеспечивают техническую поддержку при сравнении результатов ПК с нормальными результатами, см. Протромбиновый коэффициент (РР). О мониторинге пероральной антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К следует сообщать только с результатами ПВ, выраженными в виде МНО, как это рекомендовано в официальных руководствах и в литературе⁷.

Для получения протромбинового отношения время реакции образца делится на время реакции нормальной пула плазмы. (например, **STANDARD PLASMA**):

$$PR = \frac{\text{Время реакции образца (секунды)}}{\text{Время реакции нормальной плазмы (секунды)}}$$

Если протромбиновое отношение определяется с использованием нормальной плазмы, которая не имеет PR, равного 1,0, PR этой плазмы необходимо учитывать при расчете:

$$PR = \frac{\text{Время реакции образца (секунды)} \times \text{PR нормальной плазмы}}{\text{Время реакции нормальной плазмы (секунды)}}$$

Протромбиновый коэффициент можно преобразовать в международно сопоставимые значения с помощью Международного индекса чувствительности (ISI). Полученный результат выражается в международном нормализованном соотношении (INR): $INR = PR^{ISI}$.

Реагент Thromborel® S откалиброван по международным эталонным препаратам тромбопластина в тестах на нормальной плазме и плазме доноров, принимающих пероральные антикоагулянты в стабильной фазе. Значение ISI для реагента Thromborel® S указано в таблице присвоенных значений, зависящей от партии.

Производный фибриноген

С помощью реагента Thromborel® S и соответствующего анализа на фотометрических анализаторах коагуляции Siemens Healthineers или анализаторах коагуляции SYSMEX концентрацию фибриногена можно получить путем анализа изменения оптического сигнала во время определения протромбинового времени с использованием полученной калибровочной кривой фибриногена. Эта калибровочная кривая (основная кривая) представлена в таблице присвоенных значений, зависящей от партии.

Ограничения

Нормальные образцы с концентрацией гепарина, превышающей 0,6 ЕД/мл, давали аномальные результаты. Тем не менее, реагент Thromborel® S можно использовать для мониторинга введения перекрывающихся доз гепарина и пероральных антикоагулянтов. Ингибиторы антикоагулянта волчаночного типа могут влиять на протромбиновое время и приводить к INR, которое не точно отражает истинный уровень антикоагулянта⁹.

Липогликопептидные антибактериальные препараты (такие как оритаваксин или телаванцин) могут мешать анализам на основе РТ. Обратитесь к инструкции по применению соответствующих препаратов.

Выбор антикоагулянта (т. е. оксалат вместо цитрата) и состояние образца (например, гемолиз, липемия, парентеральное питание и т. д.) могут повлиять на результаты ПВ и полученный фибриноген. Последнее особенно верно для измерений РТ, проводимых с помощью оптических приборов. Гирудин или другие прямые ингибиторы тромбина в терапевтических дозах приводят к удлинению протромбинового времени¹⁰⁻¹¹.

Производные результаты фибриногена в пределах референтного интервала могут быть переданы напрямую. Результаты, выходящие за пределы референсного интервала, должны быть повторно измерены стандартным методом определения фибриногена, т.е. методом определения фибриногена с реагентом Dade® Thrombin Reagent или с реагентом Multifibren® U. Тестирование производного фибриногена не подходит для пациентов с дисфибриногенемией¹² или пациентов с длительным РТ, т.е. на фоне приема пероральных антикоагулянтов или при РТ% ниже 25 % от нормы^{3,14}. При тромбозной терапии производный фибриноген и определение фибриногена по Клаусу могут отклоняться и должны учитываться при контроле терапии. Заменители плазмы крови, содержащие гидроксиэтилкрахмал (ГЭК), могут мешать анализу. Поэтому рекомендуется, чтобы образцы плазмы, содержащие такие заменители, не анализировались с использованием метода фибриногена, полученного из РТ.

Компания Siemens Healthineers подтвердила использование этих реагентов на различных анализаторах для оптимизации характеристик продукта и соответствия его спецификациям. Обратите внимание, что применение на других анализаторах может быть проверено производителем прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под его ответственность, если не будут изменены предполагаемая цель и производительность. Определяемые пользователем модификации не поддерживаются Siemens Healthineers, поскольку они могут повлиять на производительность системы и результаты анализа. Пользователь несет ответственность за подтверждение изменений в этих инструкциях или использование реагентов на анализаторах, отличных от включенных в

Листы приложений Siemens Healthineers или настоящие инструкции по применению.

Результаты этого теста всегда следует интерпретировать в сочетании с историей болезни пациента, клинической картиной и другими данными..

Ожидаемые значения

Значения для здоровых людей варьируются от лаборатории к лаборатории в зависимости от используемого метода. Поэтому каждая лаборатория должна установить свои референтные интервалы, основанные на процедуре и используемых анализаторах коагуляции.

В исследованиях системы SYSMEX CA-7000 с якобы здоровыми субъектами были определены следующие эталонные интервалы (от 2,5 до 97,5 перцентилей):

	n	% Контрольный интервал	
		2.5ый Перцентиль	97.5ый Перцентиль
PT	158	9.8 секунд	12.1 секунд
Производный фибриноген	124	1.7 г/л	3.2 г/л
PT (% от нормы) ¹⁵		70 %	130 %

Референтные интервалы варьируются от лаборатории к лаборатории в зависимости от обслуживаемой популяции и используемого метода, метода, оборудования и партии реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить свои собственные контрольные интервалы или проверять их каждый раз, когда изменяется одна или несколько из вышеупомянутых переменных.

Терапевтические диапазоны

Терапевтические диапазоны INR могут варьироваться в зависимости от показаний к терапии пероральными антикоагулянтами⁶.

Характеристики производительности

Диапазон измерения

Диапазон измерения зависит от индивидуального применения анализа из-за условий, связанных с прибором. Данные о производительности для конкретного применения перечислены в соответствующих справочных руководствах по приборам.

Чувствительность

Факторная чувствительность Thromborel® S

Согласно CLSI H47-A2, используемая комбинация реагента/инструмента для ПК должна давать аномально пролонгированные результаты для плазмы, имеющей менее 30 % активности факторов свертывания крови: FII, FV, FVII и FX. CLSI H47-A2 рекомендует определять уровни чувствительности путем серийного разведения нормальной плазмы в плазме с дефицитом. Уровни чувствительности, определяемые этим методом, в идеале должны находиться в пределах 30–45 %. Однако уровни факторной чувствительности, определяемые этим методом, сильно зависят от используемой дефицитной плазмы¹⁶.

Точность

Точность определения PT сильно зависит от используемого метода. Точность реагента Thromborel® S в системе BCT® оценивалась путем анализа нормальной и патологической контрольной плазмы в течение пятидневного периода, один раз в день в восьми повторностях. В исследовании точность внутри цикла варьировалась от 0,7 до 1,2%, а точность между анализами варьировалась от 1,5 до 2,2%.

Другие результаты, относящиеся к конкретной системе, приведены в соответствующих справочных руководствах (таблицах приложений).

Воспроизводимость была оценена Siemens Healthineers для Thromborel® S на основе информации о проверке квалификации в 2018/2019 гг. Общая медиана воспроизводимости CV% оказалась равной

- PT % < 8 %
- PT в секундах < 5 %
- PT INR < 7 %
- Производный фибриноген < 11 %

включая факторы вариабельности партии, прибора, лаборатории и оператора.

Сравнение методов

Сравнение реагента Thromborel® S с британским сравнительным тромбопластином дало коэффициент корреляции 0,979 с хорошим численным соответствием значений в % от нормы⁴.

Техническая поддержка

Для получения поддержки клиентов обратитесь к местному поставщику технической поддержки или дистрибьютору siemens-healthineers.com

Текущая версия листов приложений

Thromborel® S можно использовать в сочетании с различными автоматическими анализаторами коагуляции. Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства/листы по применению для анализаторов коагуляции, перечисленных в разделе «Необходимые, но не поставляемые материалы», стр. 3, по специальной ссылке ниже:

[siemens-healthineers.com/rg](https://www.siemens-healthineers.com/rg)

Поскольку Siemens Healthineers постоянно следит за эффективностью и безопасностью продукта, пользователи должны убедиться, что они работают с правильной редакцией инструкций для используемых партий продукта. Пожалуйста, периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии IFU указан на каждой этикетке коробки с продуктом. Siemens Healthineers гарантирует, что все партии продуктов с одинаковым номером версии IFU совместимы с электронной маркировкой, представленной на сайте [siemens-healthineers.com/eIFU](https://www.siemens-healthineers.com/eIFU).

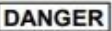
Использованная литература

1. Favaloro EJ. Optimizing the Verification of Mean Normal Prothrombin Time (MNPT) and International Sensitivity Index (ISI) for Accurate Conversion of Prothrombin Time (PT) to International Normalized Ratio (INR). *Methods Mol Biol.* 2017;1646:59-74.
2. Witt DM, Nieuwlaet R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 2018;2:3257-91.
3. Shikdar S, Bhattacharya PT. International Normalized Ratio (INR) [Updated 2018 Oct 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507707/>.
4. Barthels M, Bruhn HD, Duckert F, et al. Determination of thromboplastin time with a new standardized thromboplastin from human placenta: results of a cooperative study. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1987;25:267-80.
5. Alshameeri R, Mammen EF, Paisley C, et al. Validity of international normalized ratio in expressing prothrombin times in anticoagulated and nonanticoagulated patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1996;2:25-9.
6. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest.* 2008;133:160S-198S.
7. Poller L. The Prothrombin Time. Prepared on behalf of the World Health Organization. WHO/LAB/98.3. 1998.
8. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document H21-A5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
9. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, et al. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol.* 2001;115:672-8.
10. Tobu M, Iqbal O, Messmore HL, et al. Influence of different anticoagulant agents on fibrinopeptide A generation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003;9:273-92.
11. Tobu M, Iqbal O, Hoppensteadt D, et al. Anti-Xa and anti-IIa drugs alter International Normalized Ratio measurements: Potential problems in the monitoring of oral anticoagulants. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004;10:301-9.
12. Llamas P, Santos AB, Outeiriño J, et al. Diagnostic utility of comparing fibrinogen Clauss and prothrombin time derived method. *Thromb Res.* 2004;114:73-4.
13. Wagner C, Dati F. Fibrinogen. In: Thomas L, editor. *Clinical Laboratory Diagnostics*. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998. p. 609-12.
14. De Cristofaro R, Landolfi R. Measurement of plasma fibrinogen concentration by the prothrombin time-derived method: applicability and limitations. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998;9:251-9.

15. Wagner C, Dati F. Prothrombin time (PT) test. In: Thomas L, editor. Clinical Laboratory Diagnostics. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998:599-601.
16. CLSI. One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test. Approved Guideline – Second Edition. CLSI document H47-A2 [1-56238-672-7]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.

Определение символов

На маркировке продукта могут быть следующие символы:

	Не использовать повторно		Использовать до
	Код партии		Номер по каталогу
	Осторожность		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европейском Сообществе		Содержит достаточно для $\leq n$ тестов
	Биологический риск		Медицинское устройство для диагностики in vitro
	Ограничение температуры		Обратитесь к инструкции по использованию
	Нестерильный		Маркировка CE соответствия
	Маркировка CE в соответствии с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер уведомленного органа может варьироваться.		Содержание
	Стоимость восстановления		Уровень
	Беречь от солнечного света и тепла		Предупреждение
	Опасность		Рецептурное устройство (только для США)
	Штрих-код идентификации устройства (UDI)		xx/xx/xx REACH Номер авторизации

Легальная информация

Atellica, BCS, BCT, Ci-Trol, Dade, Multifibren and Thromborel являются товарными знаками Siemens Healthineers. SYSMEX является товарным знаком of SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2010–2021. Все права защищены.

Перевод соответствует оригиналу.
Переводчик: Булойчик Л.



Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Хенкештрассе 127
Эрланген
Германия
Телефон: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Эмиль-фон-Беринг-Штр.76
35041 Марбург
Германия
siemens-healthineers.com

INNOVANCE® Heparin Calibrator

плазма калибровочная INNOVANCE Heparin Calibrator

CE 0197

Полоса изменений указывает на обновление до предыдущей версии

Предполагаемое использование

Для калибровки анализов INNOVANCE **HEPARIN** / INNOVANCE **ANTI-XA** для количественного определения активности нефракционированного гепарина (UFH) и низкомолекулярного гепарина (LMWH) в цитратной плазме человека.

Резюме и объяснение

Гепарин (UFH и LMWH) значительно ускоряет инактивацию тромбина и фактора свертывания Ха (Ха) антитромбином (АТ). По этой причине препараты UFH и LMWH широко используются в качестве профилактических и лечебных антикоагулянтов. Основными клиническими показаниями для UFH являются профилактика и лечение венозной тромбоэмболии, некоторых видов коронарного синдрома и тромботического инсульта. LMWH заменял UFH по многим традиционным показаниям последнего. Из-за многочисленных влияний антикоагулянтный эффект идентичной дозы гепарина варьируется от пациента к пациенту^{1,2}.

С помощью анализов INNOVANCE **HEPARIN** / INNOVANCE **ANTI-XA** можно количественно определить активность UFH и LMWH в плазме пациента и проверить предполагаемый целевой уровень.

INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** служит для калибровки анализов INNOVANCE **HEPARIN** / INNOVANCE **ANTI-XA**

Принципы процедуры

INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** состоит из 5 уровней калибратора. INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 1 представляет собой плазму, не содержащую гепарина. INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 2, INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 3, INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 4 и INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 5 содержат определенные активности LMWH и откалиброваны по международным стандартам ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) для UFH и LMWH. Уровни калибратора используются для построения эталонной кривой (калибровочной кривой), которую затем можно использовать для количественного определения активности гепарина в плазме, содержащей UFH и LMWH.

Реагенты

Примечание: INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** можно использовать с автоматическими анализаторами коагуляции.

Компания Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (листы по применению) для нескольких анализаторов коагуляции. Справочные руководства (таблицы приложений) содержат информацию об обращении с анализаторами/тестами и информацию о характеристиках, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей Инструкции по применению. В этом случае информация, содержащаяся в справочных руководствах (листах приложений), заменяет информацию, содержащуюся в настоящей инструкции по применению. Пожалуйста, также обратитесь к руководству по эксплуатации производителя прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
INNOVANCE® Heparin Calibrator INNOVANCE HEPARIN CALIBRATOR			
CALIBRATOR 1	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Человеческая плазма, цитратная^a Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> HEPES 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	15–25 °C: восстановл. 24 часа ^b ; 2–8 °C: восстановл. 48 часов ^b
CALIBRATOR 2	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Человеческая плазма, цитратная^a Стабилизатор: HEPES 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	15–25 °C: восстановл. 24 часа ^b ; 2–8 °C: восстановл. 48 часов ^b
CALIBRATOR 3	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Человеческая плазма, цитратная^a Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> HEPES 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	15–25 °C: восстановл. 24 часа ^b ; 2–8 °C: восстановл. 48 часов ^b
CALIBRATOR 4	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Человеческая плазма, цитратная^a Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> HEPES 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	15–25 °C: восстановл. 24 часа ^b ; 2–8 °C: восстановл. 48 часов ^b
CALIBRATOR 5	Лيوфилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Человеческая плазма, цитратная^a Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> HEPES 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	15–25 °C: восстановл. 24 часа ^b ; 2–8 °C: восстановл. 48 часов ^b

^a из объединенной плазмы, полученной от отобранных здоровых доноров крови

^b закрытый оригинальный флакон

^c Информацию об активности гепарина см. в таблице присвоенных значений для конкретной партии

Встроенная стабильность

Информация о бортовой стабильности указана в справочных руководствах (листах приложений) для различных анализаторов коагуляции.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in-vitro*.

Для профессионального использования в лаборатории.

Согласно регламенту ЕС 2017/746, о любом серьезном инциденте, который произошел в отношении устройства, необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны на siemens-healthineers.com/sds.

**ОСТОРОЖНО! ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ**

INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 1, INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 2, INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 3, INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 4, INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 5

Каждый донор или донорская единица были проверены и признаны отрицательными в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вируса гепатита В (ВГВ) и вируса гепатита С (ВГС) с использованием либо тестов, имеющих маркировку CE, либо одобренных FDA для этой цели. Поскольку ни один известный тест не может дать полной гарантии отсутствия инфекционных агентов, со всеми продуктами человеческого происхождения следует обращаться с соответствующей осторожностью.

Caution

INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 1, INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 2, INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 3, INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 4, INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 5

Это устройство содержит материал животного происхождения, и с ним следует обращаться как с потенциальным переносчиком и распространителем болезни.

Не использовать для определения активности или концентрации антикоагулянтов, отличных от UFH и LMWH (например, гепариноидов, синтетических пентасахаридов, прямых ингибиторов FXa). Опасность недостаточной или передозировки, приводящей к тромботическим явлениям или кровотечениям соответственно.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой вашего учреждения. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым способом и в соответствии со всеми государственными требованиями.

Краткий обзор безопасности и эффективности (SSP) доступен в европейской базе данных по медицинским устройствам (см. общедоступный веб-сайт Eudamed: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Восстановить INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 1, INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 2, INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 3, INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 4 и INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 5 с указанным количеством дистиллированной или деионизированной воды.

Тщательно перемешать до полного растворения (без образования пены).

Дать постоять при температуре от 15 до 25 °C не менее 15 минут.

Аккуратно перемешайте еще раз перед использованием.

Процедура**Предоставленные материалы**

REF	Содержание
ОПОВ03	<p>INNOVANCE® Heparin Calibrator</p> <p>INNOVANCE HEPARIN CALIBRATOR</p> <p>INNOVANCE® Heparin Calibrator 1 INNOVANCE HEPARIN CALIBRATOR 1 1 × → 1 МЛ</p> <p>INNOVANCE® Heparin Calibrator 2 INNOVANCE HEPARIN CALIBRATOR 2 1 × → 1 МЛ</p> <p>INNOVANCE® Heparin Calibrator 3 INNOVANCE HEPARIN CALIBRATOR 3 1 × → 1 МЛ</p> <p>INNOVANCE® Heparin Calibrator 4 INNOVANCE HEPARIN CALIBRATOR 4 1 × → 1 МЛ</p> <p>INNOVANCE® Heparin Calibrator 5 INNOVANCE HEPARIN CALIBRATOR 5 1 × → 1 МЛ</p> <p>Таблица аналитической ценности для конкретной партии</p>

Необходимые, но не предоставленные материалы

Предмет	Описание
REF OPPU05	INNOVANCE ANTI-XA , INNOVANCE® Anti-Xa
REF OPOA03	INNOVANCE HEPARIN , INNOVANCE® Heparin
REF OPOC03	INNOVANCE HEPARIN UF CONTROL 1 , INNOVANCE® Heparin UF Control 1
REF OPOD03	INNOVANCE HEPARIN UF CONTROL 2 , INNOVANCE® Heparin UF Control 2
REF OPOE03	INNOVANCE HEPARIN LMW CONTROL 1 , INNOVANCE® Heparin LMW Control 1
REF OPOF03	INNOVANCE HEPARIN LMW CONTROL 2 , INNOVANCE® Heparin LMW Control 2
REF B4234-25	OV BUFFER , Dade® Owren's Veronal Buffer
REF OQUB19	Cleaner SCS (on BCS® XP System only)
Анализаторы коагуляции, такие как	<ul style="list-style-type: none"> • Atellica® COAG 360 System • BCS® XP System • SYSMEX CA-600 series • SYSMEX CS-2000i/CS-2100i System • SYSMEX CS-2500 System • SYSMEX CS-5100 System • SYSMEX CN-3000/CN-6000 System

^a Доступность анализаторов зависит от страны.

Обратите внимание, что применение на других анализаторах может быть подтверждено производителем прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под его ответственность, если не будут изменены предполагаемая цель и производительность.

Тестовая процедура

Пипетирование уровней калибратора, а также смешивание и обработка выполняются анализатором автоматически. Подробную информацию см. в руководстве по эксплуатации и справочном руководстве (лист приложения).

Выполнение калибровки

Калибровочный материал: INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** Для подготовки следуйте процедуре, описанной в главе «Подготовка реагентов», стр. 3.

Схема калибровки: 5 уровней. Два определения на уровень

Единицы измерения: МЕ/мл

Типичные уровни калибровки: Гепариновая активность разных уровней INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 1–5 приведены в соответствующей таблице аналитических значений.

Требуется новая калибровка за каждую новую партию реагентов INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** /INNOVANCE **ANTI-XA**

- после капитального ремонта или ремонта, если на это указывают результаты контроля качества.
- как указано в процедурах лабораторного контроля качества.
- когда это требуется государственными постановлениями.

Внутренний Контроль Качества

Эталонная кривая должна быть проверена путем запуска соответствующих элементов управления:

Количественное определение...	Контроль
UFH	INNOVANCE HEPARIN UF CONTROL 1 INNOVANCE HEPARIN UF CONTROL 2
LMWH	INNOVANCE HEPARIN LMW CONTROL 1 INNOVANCE HEPARIN LMW CONTROL 2

Если эти средства контроля обнаруживают систематические отклонения от их заявленного диапазона в Таблице приписанных значений, зависящей от партии, должна быть установлена новая эталонная кривая.

Результаты

Результаты представлены в МЕ/мл.

Стандартизация

INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 2 INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 3 INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 4 и
INNOVANCE **HEPARIN** **CALIBRATOR** 5

Техническая поддержка

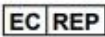
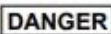
Для получения поддержки клиентов обратитесь к местному поставщику
технической поддержки или дистрибьютору siemens-healthineers.com

Использованная литература

1. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126:188S-203S.
2. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe T W, Heparin and low-molecular-weight heparin. Thromb Haemost. 2008; 99: 807-818.

Определение символов

На маркировке продукта могут быть следующие символы:

	Не использовать повторно		Использовать до
	Код партии		Номер по каталогу
	Осторожность		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европейском Сообществе		Содержит достаточно для <n> тестов
	Биологический риск		Медицинское устройство для диагностики in vitro
	Ограничение температуры		Обратитесь к инструкции по использованию
	Нестерильный		Маркировка CE соответствия
	Маркировка CE в соответствии с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер уведомленного органа может варьироваться.		Содержание
	Стоимость восстановления		Уровень
	Беречь от солнечного света и тепла		Предупреждение
	Опасность		Рецептурное устройство (только для США)
	Штрих-код идентификации устройства (UDI)		xx/xx/xx REACH Номер авторизации

Легальная информация

Atellica, BCS, Dade и INNOVANCE являются товарными знаками Siemens Healthineers. SYSMEX является товарным знаком SYSMEX CORPORATION.
Все остальные товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2015–2021. Все права защищены.

Перевод соответствует оригиналу.
Переводчик: Булойчик Л.



Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Хенкештрассе 127
91052 Эрланген
Германия
Телефон: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Эмиль-фон-Беринг-Штр.76
35041 Марбург
Германия
siemens-healthineers.com

INNOVANCE® Heparin UF Control 1
плазма контрольная INNOVANCE Heparin UF Control 1
INNOVANCE® Heparin UF Control 2
плазма контрольная INNOVANCE Heparin UF Control 2
INNOVANCE® Heparin LMW Control 1
плазма контрольная INNOVANCE Heparin LMW Control 1
INNOVANCE® Heparin LMW Control 2
плазма контрольная INNOVANCE Heparin LMW Control 2

CE0197

I Полоса изменений указывает на обновление до предыдущей версии

Предполагаемое применение

Для контроля качества INNOVANCE **HEPARIN** / INNOVANCE **ANTI-XA** для количественного определения нефракционированного гепарина (UFH) и низкомолекулярного гепарина (LMWH) в цитратной плазме крови человека.

Примечание: Если не указано иное, термин INNOVANCE **HEPARIN** Controls будет использоваться в данной инструкции по применению для всех контролей, перечисленных выше.

Резюме и объяснение

Гепарин (UFH и LMWH) значительно ускоряет инактивацию тромбина и фактора свертывания Ха (Ха) антитромбином (АТ). По этой причине препараты НФГ и НМГ широко используются в качестве профилактических и лечебных антикоагулянтов. Основными клиническими показаниями для UFH являются профилактика и лечение венозной тромбоэмболии, некоторых видов коронарного синдрома и тромботического инсульта. LMWH заменял UFH по многим традиционным показаниям последнего. Из-за многочисленных влияний антикоагулянтный эффект идентичной дозы гепарина варьируется от пациента к пациенту^{1,2}.

С помощью анализов INNOVANCE **HEPARIN** / INNOVANCE **ANTI-XA** можно количественно определить активность UFH и LMWH в плазме пациента и проверить предполагаемый целевой уровень.

Контроли INNOVANCE **HEPARIN** служат для контроля качества INNOVANCE **HEPARIN** / ИННОВАЦИИ **ANTI-XA** анализы

Принципы процедуры

INNOVANCE **HEPARIN** Controls состоит из плазмы, содержащей определенную активность UFH или LMWH. Восстановление этих контролей в пределах заданных диапазонов указывает на правильную работу системы анализа.

Реагенты

Примечание: INNOVANCE **HEPARIN** Controls можно использовать с автоматическими анализаторами коагуляции. Компания Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (листы по применению) для нескольких анализаторов коагуляции. Справочные руководства (таблицы приложений) содержат информацию об обращении с анализаторами/тестами и информацию о характеристиках, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей Инструкции по применению. В этом случае информация, содержащаяся в справочных руководствах (листах приложений), заменяет информацию, содержащуюся в настоящей инструкции по применению. Пожалуйста, обратитесь также к руководству по эксплуатации производителя прибора!

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
INNOVANCE® Heparin UF Control 1 INNOVANCE HEPARIN UF CONTROL 1	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Человеческая плазма, цитратная, содержащая UFH^{a,b} Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> HEPES 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	15-25 °C восстановленный 24 часа ^c 2–8 °C: восстановленный, 48 часов ^c ≤ –18 °C: восстановленный, 4 недели ^c
INNOVANCE® Heparin UF Control 2 INNOVANCE HEPARIN UF CONTROL 2	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> Человеческая плазма, цитратная, содержащая UFH^{a,b} Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> HEPES 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	15-25 °C восстановленный 24 часа ^c 2–8 °C: восстановленный, 48 часов ^c ≤ –18 °C: восстановленный, 4 недели ^c

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
INNOVANCE® Heparin LMW Control 1 INNOVANCE HEPARIN LMW CONTROL 1	Лиофилизированный реагент, содержащий: • Человеческая плазма, цитратная, содержащая LMWH ^{a,b} • Стабилизатор: • HEPES	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	15-25 °C восстановленный 24 часа ^c 2–8 °C: восстановленный, 48 часов; ^c ≤ –18 °C: восстановленный, 4 недели ^c
INNOVANCE® Heparin LMW Control 2 HEPARIN LMW CONTROL 2	Лиофилизированный реагент, содержащий: • Человеческая плазма, цитратная, содержащая LMWH ^{a,b} • Стабилизатор: • HEPES	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	15-25 °C восстановленный 24 часа ^c 2–8 °C: восстановленный, 48 часов; ^c ≤ –18 °C: восстановленный, 4 недели ^c

- ^a из объединенной плазмы, полученной от отобранных здоровых доноров крови
- ^b Информацию об активности гепарина см. в таблице присвоенных значений для конкретной партии.
- ^c закрытый оригинальный флакон

Восстановленный INNOVANCE **HEPARIN** Controls можно заморозить и разморозить один раз.

Контроли должны быть заморожены как можно быстрее в оригинальном флаконе. Оттаивание должно быть завершено при температуре 37°C в течение 10 минут. Размороженный контроль необходимо использовать в течение 2 часов при температуре хранения от 15 до 25 °C.

Встроенная стабильность

Информация о встроенной стабильности указана в справочных руководствах (листах приложений) для различных анализаторов коагуляции.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики in vitro.

Для профессионального использования в лаборатории.

Согласно регламенту ЕС 2017/746, о любом серьезном инциденте, который произошел в отношении устройства, необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны на siemens-healthineers.com/sds.



ОСТОРОЖНОСТЬ! ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

INNOVANCE **HEPARIN** **UF CONTROL 1**, INNOVANCE **HEPARIN** **UF CONTROL 2**, INNOVANCE **HEPARIN** **LMW CONTROL 1**, INNOVANCE **HEPARIN** **LMW CONTROL 2**

Каждый донор или донорская единица были проверены и признаны отрицательными в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вируса гепатита В (ВГВ) и вируса гепатита С (ВГС) с использованием либо тестов, имеющих маркировку CE, либо одобренных FDA для этой цели. Поскольку ни один известный тест не может дать полной гарантии отсутствия инфекционных агентов, со всеми продуктами человеческого происхождения следует обращаться с соответствующей осторожностью.

Осторожность

INNOVANCE **HEPARIN** **UF CONTROL 1**, INNOVANCE **HEPARIN** **UF CONTROL 2**, INNOVANCE **HEPARIN** **LMW CONTROL 1**, INNOVANCE **HEPARIN** **LMW CONTROL 2**

Это устройство содержит материал животного происхождения, и с ним следует обращаться как с потенциальным переносчиком и распространителем болезни.

Не использовать для определения активности или концентрации антикоагулянтов, отличных от UFH и LMWH (например, гепариноидов, синтетических пентасахаридов, прямых ингибиторов фактора Ха). Опасность недостаточной или передозировки, приводящей к тромботическим явлениям или кровотечениям соответственно.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой вашего учреждения. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым способом и в соответствии со всеми государственными требованиями.

Краткий обзор безопасности и эффективности (SSP) доступен в европейской базе данных по медицинским устройствам (см. общедоступный веб-сайт Eudamed: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Восстановить INNOVANCE **HEPARIN** Controls с указанным количеством дистиллированной или деионизированной воды. Тщательно перемешать до полного растворения (без образования пены).

Дать постоять при температуре от 15 до 25 °C не менее 15 минут.

Аккуратно перемешайте еще раз перед использованием

Procedure

Materials Provided

REF	Материалы		
OPOC03	INNOVANCE® Heparin UF Control 1 INNOVANCE HEPARIN UF CONTROL 1 Таблица присвоенных значений для конкретной партии	5 × →	1 mL
OPOD03	INNOVANCE® Heparin UF Control 2 INNOVANCE HEPARIN UF CONTROL 2 Таблица присвоенных значений для конкретной партии	5 × →	1 mL
OPOE03	INNOVANCE® Heparin LMW Control 1 INNOVANCE HEPARIN LMW CONTROL 1 Таблица присвоенных значений для конкретной партии	5 × →	1 mL
OPOF03	INNOVANCE® Heparin LMW Control 2 INNOVANCE HEPARIN LMW CONTROL 2 Таблица присвоенных значений для конкретной партии	5 × →	1 mL

Materials Required but not Provided

Предмет	Описание
REF OPPU05	INNOVANCE ANTI-XA , INNOVANCE® Anti-Xa
REF OPOA03	INNOVANCE HEPARIN , INNOVANCE® Heparin
REF OPOB03	INNOVANCE HEPARIN CALIBRATOR , INNOVANCE® Heparin Calibrator
REF B4234-25	OV BUFFER , Dade® Owren's Veronal Buffer
REF OQUB19	Cleaner SCS (on BCS® XP System only)
Анализаторы коагуляции, ^d такие как	<ul style="list-style-type: none"> • Atellica® COAG 360 System • BCS® XP System • SYSMEX CA-600 series • SYSMEX CS-2000i/CS-2100i System • SYSMEX CS-2500 System • SYSMEX CS-5100 System • SYSMEX CN-3000/CN-6000 System

^d Доступность анализаторов зависит от страны.

Обратите внимание, что применение на других анализаторах может быть подтверждено производителем прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под его ответственность, если не будут изменены предполагаемая цель и производительность.

См. также Справочное руководство (листы приложений).

Тестовая процедура

Пипетирование контролей и реагентов, а также смешивание и обработка выполняются анализатором автоматически. Для получения подробной информации об этой обработке обратитесь к Руководству по эксплуатации и Справочному руководству (лист приложения).

Результаты

Результаты представлены в МЕ/мл.

Стандартизация

INNOVANCE **HEPARIN** Controls прослеживаются до Международной организации здравоохранения ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения). Стандарты для UFH и LMWH.

Техническая поддержка

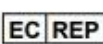
Для получения поддержки клиентов обратитесь к местному поставщику технической поддержки или дистрибьютору siemens-healthineers.com

Использованная литература

1. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126:188S-203S.
2. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe T W, Heparin and low-molecular-weight heparin. Thromb Haemost. 2008; 99: 807-818.

Определение символов

На маркировке продукта могут быть следующие символы:

	Не использовать повторно		Использовать до
	Код партии		Номер по каталогу
	Осторожность		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европейском Сообществе		Содержит достаточно для <n> тестов
	Биологический риск		Медицинское устройство для диагностики in vitro
	Ограничение температуры		Обратитесь к инструкции по использованию
	Нестерильный		Маркировка CE соответствия
	Маркировка CE в соответствии с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер уведомленного органа может варьироваться.		Содержание
	Стоимость восстановления		Уровень
	Беречь от солнечного света и тепла		Предупреждение
	Опасность		Рецептурное устройство (только для США)
	Штрих-код идентификации устройства (UDI)		xx/xx/xx REACH Номер авторизации

Легальная информация

Atellica, BCS, Dade и INNOVANCE являются товарными знаками Siemens Healthineers.

SYSMEX является торговой маркой SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев..

© Siemens Healthineers, 2015–2021. Все права защищены.

Перевод соответствует оригиналу.
Переводчик: Булойчик Л.



Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Хенкельштрассе 127
91052 Эрланген
Германия
Телефон: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Эмиль-фон-Беринг-Штр.76
35041 Марбург
Германия
siemens-healthineers.com

INNOVANCE® Heparin

реагент INNOVANCE Heparin

CE0197

Полоса изменений указывает на обновление до предыдущей версии.

Предполагаемое применение

INNOVANCE **HEPARIN** представляет собой диагностический реагент in vitro для количественного, стандартизированного ВОЗ определения активности нефракционированного гепарина (UFH) и низкомолекулярного гепарина (LMWH) для мониторинга пациентов, получающих UFH или LMWH, в плазме человека с цитратом натрия с помощью автоматизированных хромогенных методов.

Резюме и объяснение

Гепарин (UFH и LMWH) значительно ускоряет инактивацию тромбина и фактора свертывания Ха (Ха) антитромбином (АТ). По этой причине препараты UFH и LMWH широко используются в качестве профилактических и лечебных антикоагулянтов. Основными клиническими показаниями к UFH являются профилактика и лечение венозной тромбоэмболии, некоторых видов острого коронарного синдрома, тромботического инсульта и экстракорпорального кровообращения. LMWH заменял UFH по многим традиционным показаниям последнего. Из-за многочисленных влияний антикоагулянтный эффект идентичной дозы гепарина варьируется от пациента к пациенту^{1,2}.

Количественное определение UFH и LMWH позволяет согласовать терапевтические целевые диапазоны и может быть полезно для особых групп пациентов, таких как беременные женщины, дети, пациенты с выраженным избыточным или недостаточным весом или пациенты с множественными заболеваниями. Мониторинг UFH с помощью измерения анти-Ха позволяет проводить специфическую количественную оценку UFH, особенно в случае пролонгированного исходного АРТТ, что часто наблюдается у пациентов с заболеваниями печени, волчаночными антикоагулянтами, после тромболитической терапии, с врожденным или приобретенным дефицитом фактора или удлинением АЧТВ при воспалительных синдромах^{3,4}.

Принципы процедуры

INNOVANCE **HEPARIN** - это одноэтапный хромогенный анализ. Набор реагентов состоит из двух компонентов. Один компонент (реагент) содержит Ха, другой (субстрат) представляет собой хромогенный субстрат, специфичный для Ха. При смешивании INNOVANCE **HEPARIN** **REAGENT** и INNOVANCE **HEPARIN** **SUBSTRATE** Ха превращает хромогенный субстрат в два продукта, одним из которых является паранитроанилин. Образование паранитроанилина можно количественно определить с помощью анализатора коагуляции, использующего поглощение света при определенной длине волны (405 нм).

В присутствии образца, содержащего гепарин, образование паранитроанилина будет уменьшаться в зависимости от времени. Это связано с ингибированием Ха комплексом гепарин/АТ. Этот комплекс образуется в плазме больного и конкурирует с превращением субстрата под действием Ха. Концентрация комплекса зависит не только от концентрации гепарина, но и от наличия у пациента эндогенного антитромбина. По сравнению с эталонной кривой можно количественно определить активность гепарина в образце.

Для уменьшения влияния антагонистов гепарина, таких как тромбоцитарный фактор 4 (PF4), в реакционную смесь включают сульфат декстрана.

Реагенты

Примечание: The INNOVANCE **HEPARIN** можно использовать с автоматическими анализаторами коагуляции. Компания Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (листы по применению) для нескольких анализаторов коагуляции. Справочные руководства (таблицы приложений) содержат информацию об обращении с анализаторами/тестами и информацию о характеристиках, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей Инструкции по применению. В этом случае информация, содержащаяся в справочных руководствах (листах приложений), заменяет информацию, содержащуюся в настоящей инструкции по применению. Пожалуйста, обратитесь также к руководству по эксплуатации производителя прибора.

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
INNOVANCE® Heparin INNOVANCE HEPARIN REAGENT	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> FXa, бычий (~0,7 МЕ/мл) TRIS Хлорид натрия ЭДТА Na-соль Бычий сывороточный альбумин Декстран 500 Консервант: <ul style="list-style-type: none"> реакционная масса 5-хлор-2-метил-2Н-изотиазол-3-он / 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1) pH 8,0	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	2–8 °C: после открытия, 8 недель ^a
SUBSTRATE	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> Suc-Ile-Glu(пиперидин-1-ил)-Gly Arg-pNA.HCl (1,25 мг/мл) Ацетат натрия Консервант: <ul style="list-style-type: none"> реакционная масса 5-хлор-2-метил-2Н-изотиазол-3-он / 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1) pH 5,0	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	2–8 °C: после открытия, 8 недель ^a

^a закрытый оригинальный флакон

Встроенная стабильность

Информация о встроенной стабильности указана в справочных руководствах (листах приложений) для различных анализаторов коагуляции.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики in vitro.

Для профессионального использования в лаборатории.

Согласно регламенту ЕС 2017/746, о любом серьезном инциденте, который произошел в отношении устройства, необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны на siemens-healthineers.com/sds.

INNOVANCE **HEPARIN** **SUBSTRATE**, INNOVANCE **HEPARIN** **REAGENT**

Опасный ингредиент: реакционная масса 5-хлор-2-метил-2Н-изотиазол-3-она / 2-метил-2Н-изотиазол-3-она (3:1).

Может вызвать аллергическую реакцию.

Осторожно INNOVANCE[®] HEPARIN REAGENT

Это устройство содержит материал животного происхождения, и с ним следует обращаться как с потенциальным переносчиком и распространителем болезни.

Не использовать для определения активности или концентрации антикоагулянтов, отличных от UFH и LMWH (например, гепариноидов, синтетических пентасахаридов, прямых ингибиторов фактора Ха). Опасность недостаточной или передозировки, приводящей к тромботическим явлениям или кровотечениям соответственно.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой вашего учреждения. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым способом и в соответствии со всеми государственными требованиями.

Краткий обзор безопасности и эффективности (SSP) доступен в европейской базе данных по медицинским устройствам (см. общедоступный веб-сайт Eudamed: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Реагенты (реагент и субстрат) жидкие и готовы к использованию. Перед использованием отвинтите и снимите колпачки. Поместите реагенты в анализатор и начните измерение. Все компоненты комплекта зависят от партии. Сочетание с компонентами из других партий может привести к неправильным результатам.

Сбор и обработка образцов

Тип образца: Бедная тромбоцитами цитратная человеческая плазма.

Сбор образца

Для получения бедной тромбоцитами цитратной плазмы человека осторожно смешать 1 часть раствора цитрата натрия (0,11 моль/л, 3,2 %) с 9 частями венозной крови, избегая образования пены. Можно использовать вакуумную трубку или шприц. Как можно скорее отцентрифугируйте пробирку с кровью в течение не менее 15 минут при 1500–2500 g. После центрифугирования количество тромбоцитов в плазме должно быть < 10 000/мкл.

Хранение образца

Плазму можно хранить либо на клетках, либо сифонировать из клеточных компонентов в закрытую пробирку при комнатной температуре. Сифонированную плазму также можно хранить при температуре ≤ –18 °C. Для хранения при температуре ≤ –18 °C заморозьте плазму в течение 4 часов после забора крови.

Стабильность образцов:

15 - 25 °C	(плазма хранится в клетках)	4 hours
15 - 25 °C	(плазма, извлекаемая из клеток)	4 hours
≤ –18 °C	(плазма, извлекаемая из клеток)	3 days
≤ –74 °C	(плазма, извлекаемая из клеток)	6 months

Подготовка замороженного образца

Замороженную плазму следует разморозить в течение 10 минут при температуре 37 °C и гомогенизировать путем тщательного перемешивания без образования пены. Затем проводят определение активности гепарина в течение 2 часов.

Дополнительную информацию см. в Руководстве CLSI H21-A55. Необходимо также соблюдать инструкции производителя оборудования для отбора проб.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание		
OPOA03	INNOVANCE® Heparin INNOVANCE HEPARIN		
	INNOVANCE® Heparin Reagent INNOVANCE HEPARIN REAGENT	5 x	3,2 мл
	INNOVANCE® Heparin Substrate INNOVANCE HEPARIN SUBSTRATE	5 x	4,0 мл

Необходимые, но не предоставленные материалы

Item	Description
REF OPOB03	INNOVANCE HEPARIN CALIBRATOR , INNOVANCE® Heparin Calibrator
REF OPOC03	INNOVANCE HEPARIN UF CONTROL 1, INNOVANCE® Heparin UF Control 1
REF OPOD03	INNOVANCE HEPARIN UF CONTROL 2, INNOVANCE® Heparin UF Control 2
REF OPOE03	INNOVANCE HEPARIN LMW CONTROL 1, INNOVANCE® Heparin LMW Control 1
REF OPOF03	INNOVANCE HEPARIN LMW CONTROL 2, INNOVANCE® Heparin LMW Control 2
REF B4234-25	OV BUFFER Dade® Owren's Veronal Buffer
REF OQUB19	Cleaner SCS (on BCS® XP System only)
Анализаторы коагуляции ^b , такие как:	<ul style="list-style-type: none"> • Atellica® COAG 360 System • BCS® XP System • SYSMEX CA-660 System • SYSMEX CS-2000i/CS-2100i System • SYSMEX CS-2500 System • SYSMEX CS-5100 System • SYSMEX CN-3000/CN-6000 System

^b Доступность анализаторов зависит от страны.

Обратите внимание, что применение на других анализаторах может быть подтверждено производителем прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под его ответственность, если не будут изменены предполагаемая цель и производительность.

См. также Справочное руководство (листы приложений).

Тестовая процедура

Пипетирование образцов и реагентов, а также смешивание и обработка выполняются анализатором автоматически. Подробную информацию см. в руководстве по эксплуатации и справочном руководстве (лист приложения).

Выполнение калибровки

Калибровочный материал:	INNOVANCE HEPARIN CALIBRATOR . Для подготовки следуйте процедуре, описанной в главе «Подготовка реагентов» Инструкции по применению INNOVANCE HEPARIN CALIBRATOR
Схема калибровки:	5 уровней. Два определения на уровень.
Единицы измерения:	МЕ/мл
Типичные уровни калибровки:	Гепариновая активность HEPARIN CALIBRATOR 1-5 приведена в соответствующей таблице аналитических значений.
Требуется новая калибровка:	<ul style="list-style-type: none"> • за каждую новую партию реагентов INNOVANCE HEPARIN • после капитального ремонта или ремонта, если это указано в результатах контроля качества. • как указано в процедурах лабораторного контроля качества. • когда это требуется государственными постановлениями.

Внутренний контроль качества

Низкий диапазон:	INNOVANCE HEPARIN UF CONTROL 1
	INNOVANCE HEPARIN LMW CONTROL 1
Высокий диапазон:	INNOVANCE HEPARIN UF CONTROL 2
	INNOVANCE HEPARIN LMW CONTROL 2

Соблюдайте государственные постановления или требования аккредитации по частоте контроля качества. Если не указано иное, проанализируйте два уровня (низкий диапазон и высокий диапазон) соответствующего контрольного материала (Контроли INNOVANCE® Heparin UF для определения плазмы, содержащей UFH, INNOVANCE® Heparin LMW Controls для определения плазмы, содержащей LMWH) в начале теста. запускать при каждой калибровке при замене флакона с реагентом и не реже чем каждые восемь часов в каждый день тестирования.

Каждая лаборатория должна определить свои собственные диапазоны контроля качества либо с помощью целевых значений и диапазонов, предоставленных производителем контролей, либо с помощью контрольных значений, определенных в лаборатории. Полученные измеренные значения должны находиться в пределах диапазона, указанного в соответствующей таблице присвоенных значений. Если полученные значения выходят за пределы диапазона, измерение необходимо повторить. Если отклонения подтверждаются, необходимо выполнить новую калибровку. Пожалуйста, также обратитесь к Kitchen et al⁶ для получения информации о результатах, выходящих за пределы допустимого диапазона.

Результаты

Results are given in IU/mL.

Results should always be interpreted in conjunction with the patient's medical history, clinical presentation, and other findings.

Ограничения

Эндогенный нейтрализатор гепарина PF4 может ошибочно занижать сообщаемые результаты для гепарина. Экзогенные ингибиторы Ха (апиксабан, данапароид, фондапаринукс и ривароксабан) могут ошибочно повышать результаты.

Мутность и частицы в образцах могут мешать анализу. Поэтому образцы, содержащие частицы, необходимо центрифугировать перед тестированием. Липемические или мутные образцы, которые не могут быть осветлены центрифугированием (10 минут при приблизительно 15 000 g), должны быть исключены из анализа.

Из-за матричных эффектов выборки межлабораторных обследований и контрольные выборки могут давать результаты, отличные от результатов, полученных другими методами. Поэтому может возникнуть необходимость оценить эти результаты по отношению к целевым значениям для конкретного метода.

Компания Siemens Healthineers подтвердила использование этих реагентов на различных анализаторах для оптимизации характеристик продукта и соответствия его спецификациям. Обратите внимание, что применение на других анализаторах может быть проверено производителем прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под его ответственность, если не будут изменены предполагаемая цель и производительность. Определяемые пользователем модификации не поддерживаются Siemens Healthineers, поскольку они могут повлиять на производительность системы и результаты анализа. Пользователь несет ответственность за подтверждение изменений в этих инструкциях или использовании реагентов на анализаторах, отличных от тех, которые включены в Листы приложений Siemens Healthineers или настоящие Инструкции по применению.

Ожидаемые значения

Терапевтический диапазон

Чтобы обеспечить оптимальную терапию гепарином с минимальным риском кровотечения или тромбозомболических осложнений, обратитесь к рекомендациям производителя гепарина в отношении активности гепарина.

Характеристики производительности

Примечание: Значения, приведенные для конкретных рабочих характеристик анализа, представляют собой типичные результаты и не должны рассматриваться как спецификации для INNOVANCE **HEPARIN**.

Диапазон измерения

0,10 – 1,50 МЕ/мл

Диапазон измерения зависит от индивидуального применения анализа из-за условий, связанных с прибором. Данные о производительности для конкретного применения перечислены в соответствующих справочных руководствах по приборам.

Чувствительность

Предел количественного определения ниже нижнего предела диапазона анализа (0,10 МЕ/мл) и был определен в соответствии с руководством CLSI EP17-A27 с использованием плазмы, содержащей НФГ и НМГ (общая ошибка 0,085 МЕ/мл).

Точность

Исследования прецизионности проводились с использованием системы BCS® XP, как описано в руководстве CLSI EP05-A28, с использованием INNOVANCE^{HEPARIN} UF CONTROL¹, INNOVANCE^{HEPARIN} UF CONTROL², INNOVANCE^{HEPARIN} LMW CONTROL¹, INNOVANCE^{HEPARIN} LMW CONTROL² и 6 пулов плазмы

Образец	n	Повторяемость			Внутри устройства/Лабораторная точность	
		Среднее [IU/mL]	SD ^c [IU/mL]	CV ^d [%]	SD ^c [IU/mL]	CV ^d [%]
Plasma pool 1 содержащий UFH	80	0.16	0.010	—	0.012	—
Plasma pool 1 содержащий LMWH	80	0.17	0.009	—	0.013	—
INNOVANCE ^{HEPARIN} UF CONTROL ¹	80	0.30	0.008	—	0.010	—
INNOVANCE ^{HEPARIN} LMW CONTROL ¹	80	0.46	0.023	—	0.026	—
INNOVANCE ^{HEPARIN} UF CONTROL ²	80	0.63	—	1.30	—	1.64
Plasma pool 2 содержащий LMWH	80	0.66	—	1.50	—	1.95
INNOVANCE ^{HEPARIN} LMW CONTROL ²	80	1.01	—	1.13	—	1.63
Plasma pool 3 содержащий LMWH	80	1.07	—	1.14	—	1.59
Plasma pool 4 содержащий LMWH	80	1.31	—	1.03	—	1.21
Plasma pool 2 содержащий UFH	80	1.40	—	0.72	—	1.05

Другие результаты, относящиеся к конкретной системе, приведены в соответствующих справочных руководствах (таблицах приложений).

Воспроизводимость оценивалась на основе внешних исследований, включая факторы изменчивости на месте, в лаборатории, операторе и партии.

Пример активности	Комбинированные сайты		Комбинированные пробные партии	
	SD ^c [МЕ/мл]	CV ^d [%]	SD ^c [МЕ/мл]	CV ^d [%]
≤ 0,50 МЕ/мл	≤ 0,029	—	≤ 0,005	—
> 0,50 МЕ/мл	—	≤ 6,59	—	≤ 2,09

^c SD: Стандартное отклонение

^d CV: Коэффициент вариации

Сравнение методов

Было проведено исследование со свежими и замороженными образцами для сравнения анализа INNOVANCE^{HEPARIN} на системе BCS® XP с анализом HEMOSIL Liquid Anti-Xa на ACL TOP для измерения гепарина. Результаты регрессионного анализа Пассинга-Баблока представлены в следующей таблице.

n	Диапазон активности исследованных образцов плазмы	Коэффициент корреляции	Уравнение регрессии
313 (UFH и LMWH содержащие образцы плазма)	0,10–1,47 МЕ/мл	0,981	$y = 1,10 x + 0,01 \text{ МЕ/мл}$
162 (только UFH содержащие образцы плазма)	0,10–1,39 МЕ/мл	0,987	$y = 1,12 x - 0,03 \text{ МЕ/мл}$
151 (только LMWH содержащие образцы плазма)	0,10–1,47 МЕ/мл	0,981	$y = 1,09 x + 0,05 \text{ МЕ/мл}$

Помехи

Анализ INNOVANCE **HEPARIN** оценивался на предмет интерференции в системе BCS® XP в соответствии с руководством CLSI EP07-A².

Было обнаружено, что следующие концентрации перечисленных эндогенных веществ не вызывают помех вплоть до указанных концентраций:

Вещество	Отсутствие помех до...
Билирубин (неконъюгированный)	60 мг/дл
Билирубин (конъюгированный)	40 мг/дл
Гемоглобин (свободный)	549 мг/дл
Триглицериды	807 мг/дл

Примечание: Значения, указанные для конкретных рабочих характеристик анализа, представляют собой типичные результаты и не должны рассматриваться как спецификации для for INNOVANCE **HEPARIN**.

Стандартизация

Калибровка анализа выполняется с использованием плазмы калибратора, которая соответствует международным стандартам ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) для UFH и LMWH.

Техническая поддержка

Для получения поддержки клиентов обратитесь к местному поставщику технической поддержки или дистрибьютору siemens-healthineers.com

Текущая версия листов приложений

INNOVANCE **HEPARIN** можно использовать в сочетании с различными автоматическими анализаторами коагуляции.

Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства/карты применения для анализаторов коагуляции, перечисленных в разделе «Необходимые, но не поставляемые материалы», стр. 4, по специальной ссылке ниже: siemens-healthineers.com/rg

Поскольку Siemens Healthineers постоянно следит за эффективностью и безопасностью продукта, пользователи должны убедиться, что они работают с правильной редакцией инструкций для используемых партий продукта. Пожалуйста, периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

Номер версии IFU указан на каждой этикетке коробки с продуктом. Siemens Healthineers гарантирует, что все партии продуктов с одинаковым номером версии IFU совместимы с электронной маркировкой, представленной на сайте siemens-healthineers.com/eIFU.

Использованная литература

1. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S.
2. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe T W, Heparin and low-molecular-weight heparin. Thromb Haemost. 2008; 99: 807-818.
3. Kitchen S, Gray E, Mackie I, et al. Measurement of non-coumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014;166(6):830-41.
4. Kitchen S. Problems in laboratory monitoring of heparin dosage. Br J Haematol 2000;111(2):397-406.
5. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
6. Kitchen S, Preston FE, Olson JD. Internal quality control in the hemostasis laboratory. In: Kitchen S, Olson JD, Preston FE, editors. Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis. 2nd ed. Wiley-Blackwell; 2013. P.57-64.
7. CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document **EP17-A2** [ISBN 1-56238-795-2]. CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2012.
8. NCCLS. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document **EP5-A2** [ISBN 1-56238-542-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004
9. CLSI. Interference testing in clinical chemistry; Approved Guideline–Second Edition. CLSI document **EP7-A2** [ISBN 1-56238-584-4]. Clinical Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005.

Определение символов

На маркировке продукта могут быть следующие символы:

	Do not reuse		Use By
	Batch Code		Catalogue Number
	Caution		Manufacturer
	Authorized representative in the European Community		Contains sufficient for <n> tests
	Biological Risks		<i>In Vitro</i> Diagnostic Medical Device
	Temperature Limitation		Consult instruction for Use
	Non-sterile		CE marking of conformity
	CE marking of conformity with notified body ID number. Notified body ID number can vary.		Contents
	Reconstitution volume		Level
	Keep away from sunlight and heat		Warning
	Danger		Prescription device (US only)
	Device Identification (UDI) barcode		REACH Authorization Number

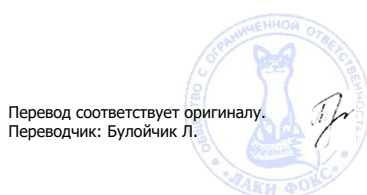
Legal Information

Atellica, BCS, Dade и INNOVANCE являются товарными знаками Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2015–2021. Все права защищены.



Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Хенкештрассе 127
91052 Эрланген
Германия
Телефон: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Эмиль-фон-Беринг-Штр. 76
35041 Марбург
Германия
siemens-healthineers.com

INNOVANCE® VWF Ac

реагент INNOVANCE VWF Ac

CE0197

Предполагаемое использование

INNOVANCE® VWF Ac представляет собой диагностический реагент *in vitro* для количественного, стандартизованного БОЗ определения связывающей GPIb активности фактора фон Виллебранда (VWF) в качестве помощи в диагностике и мониторинге врожденного или приобретенного дефицита VWF у пациентов с нарушением свертываемости крови или с риском дефицита VWF у человека. плазма с цитратом натрия с помощью автоматизированных турбидиметрических методов.

Резюме и объяснение

Болезнь фон Виллебранда (БВ) является наиболее частым врожденным нарушением свертываемости крови у человека и вызывается снижением или дисфункцией фактора фон Виллебранда (VWF). VWF представляет собой мультимерный высокомолекулярный гликопротеин, участвующий в первичном гемостазе, поддерживающий адгезию и агрегацию тромбоцитов посредством связывания с рецептором гликопротеина тромбоцитов Ib (GPIb) в условиях напряжения сдвига в месте повреждения. Кроме того, VWF является специфическим белком-носителем фактора свертывания крови VIII (ФVIII), защищая фактор VIII от инактивации и быстрого клиренса.

БВ представляет собой аутомно-наследственное заболевание трех различных типов: тип 1 (частичный количественный дефицит фактора Виллебранда), тип 2 (качественные дефекты фактора Виллебранда) и тип 3 (практически полный дефицит фактора Виллебранда). БВ типа 2 может быть дополнительно подразделен на 2A, 2B и 2M на основании их различного мультимерного паттерна и/или измененного сродства к тромбоцитам. Тип 2N характеризуется пониженной активностью связывания FVIII с нормальной функциональностью. Эти варианты дифференцируются на основе серии лабораторных тестов на активность фактора Виллебранда (например, анализ связывания GPIb или кофактора ристоцетина, анализ связывания коллагена), антигена фактора Виллебранда, тестирования функции тромбоцитов (системы PFA), активности фактора VIII, количества тромбоцитов и фактора Виллебранда. мультимерный анализ¹⁻⁹.

Сходные клинические и лабораторные данные, как и при врожденной болезни Виллебранда, могут наблюдаться при приобретенной болезни Виллебранда, редком, но, вероятно, недооцененном нарушении свертываемости крови^{10,11}. У пациентов с аортальным стенозом высокомолекулярные мультимеры восстанавливаются до напряжения сдвига, вызывая приобретенный дефицит фактора Виллебранда 2A типа, который предрасполагает пациентов к кровотечениям. Такие дефекты также развиваются при вспомогательных устройствах левого желудочка, дисфункции клапана, кардиомиопатии или врожденных пороках сердца¹².

Определение активности ФВ в плазме показано в следующих случаях:

- выяснение причины удлиненного АЧТВ,
- диагностика врожденных или приобретенных состояний дефицита фактора Виллебранда,
- мониторинг фактора Виллебранда у пациентов, получающих терапию (например, десмопрессин или концентраты фактора Виллебранда),
- различение функциональных дефектов и количественных дефицитов (в сочетании с иммунохимическими методами).

С другой стороны, сообщалось о повышенных уровнях фактора Виллебранда в ответ на стресс, воспаление и поражение эндотелия, что было связано с тромботическими осложнениями, такими как венозная тромбоэмболия и инфаркт миокарда^{13,14}. Такое повышение уровня фактора Виллебранда может затруднить лабораторную диагностику легкой формы болезни Виллебранда.

Принципы процедуры

Принцип анализа основан на связывании фактора Виллебранда с его рецептором гликопротеином Ib (GPIb). GPIb является основным рецептором фактора Виллебранда на тромбоцитах. Частицы полистирола покрыты антителом против GPIb.

Добавляется рекомбинантный GPIb (включая две мутации с усилением функции), который связывается с антителом, а также с ФВ образца. Из-за мутаций с усилением функции для связывания ФВ с GPIb не требуется ристоцетин (ФВ:GPIbM)⁴. Это связывание ФВ вызывает агрегацию частиц, которую можно измерить по увеличению экстинкции с помощью турбидиметрических измерений.

Реагенты

Примечание: INNOVANCE® VWF Ac можно использовать с автоматическими анализаторами коагуляции. Компания Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства (листы по применению) для нескольких анализаторов коагуляции. Справочные руководства (таблицы приложений) содержат информацию об обращении с анализаторами/тестами и информацию о характеристиках, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей Инструкции по применению. В этом случае информация, содержащаяся в справочных руководствах (листах приложений), заменяет информацию, содержащуюся в настоящей инструкции по применению. Пожалуйста, также обратитесь к руководству по эксплуатации производителя прибора!

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
INNOVANCE® VWF Ac			
REAGENT I	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> сахароза частицы полистирола, покрытые моноклональные антитела против GPIb, мыши (2,2 г/л) Амфотерицин В Гентамицина сульфат Буфер 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	2–8 °C: после открытия, 4 недели ^a ; < –20 °C: после открытия, 6 месяцев ^{a, b} Не замораживать повторно!
REAGENT II	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> солевой буфер гетерофильный блокирующий реагент поливинилпирролидон Моющее средство Консервант: <ul style="list-style-type: none"> Азид натрия (<1 г/л) 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	2–8 °C: после открытия, 4 недели ^a ; < –20 °C: после открытия, 6 месяцев ^{a, b} Не замораживать повторно!
REAGENT III	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> солевой буфер рекомбинантный GPIb (<80 мг/л) Амфотерицин В Гентамицина сульфат 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	2–8 °C: после открытия, 4 недели ^a ; < –20 °C: после открытия, 6 месяцев ^{a, b} Не замораживать повторно!

^a закрытый флакон

^b однократно замороженные реагенты при температуре от 2 до 8 °C: 2 недели

Встроенная стабильность

Информация о встроенной стабильности указана в справочных руководствах (листах приложений) для различных анализаторов коагуляции.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики in vitro.

Для профессионального использования в лаборатории.

Согласно регламенту ЕС 2017/746, о любом серьезном инциденте, который произошел в отношении устройства, необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны на [siemens-healthineers.com/sds](https://www.siemens-healthineers.com/sds).



ОСТОРОЖНО! ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

INNOVANCE VWF Ac **REAGENT I**, INNOVANCE VWF Ac **REAGENT III**

Каждый донор или донорская единица были проверены и признаны отрицательными в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вируса гепатита В (ВГВ) и вируса гепатита С (ВГС) с использованием либо тестов, имеющих маркировку CE, либо одобренных FDA для этой цели.

Поскольку ни один известный тест не может дать полной гарантии отсутствия инфекционных агентов, со всеми продуктами человеческого происхождения следует обращаться с соответствующей осторожностью.

Осторожность

INNOVANCE VWF Ac **REAGENT II**

Это устройство содержит материал животного происхождения, и с ним следует обращаться как с потенциальным переносчиком и распространителем болезни.

Содержит азид натрия в качестве консерванта. Азид натрия может реагировать с медными или свинцовыми трубами с образованием взрывоопасных азидов металлов. При утилизации промойте реагенты большим объемом воды, чтобы предотвратить накопление азидов. Утилизация в дренажные системы должна осуществляться в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой вашего учреждения. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым способом и в соответствии со всеми государственными требованиями.

Краткий обзор безопасности и эффективности (SSP) доступен в европейской базе данных по медицинским устройствам (см. общедоступный веб-сайт Eudamed: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Компоненты тестового набора INNOVANCE® VWF Ac являются жидкими. Для обеспечения однородности осторожно перемешайте реагенты незадолго до использования – **не встряхивайте!** Избегайте образования пены.

Сбор и обработка образцов

Тип образца: Бедная тромбоцитами цитратная человеческая плазма.

Сбор образца

Для получения плазмы тщательно смешать 1 часть раствора цитрата натрия (0,11 моль/л; 3,2 %) с 9 частями венозной крови, избегая образования пены. Можно использовать вакуумную трубку или шприц. Центрифугируйте пробирку с кровью как можно скорее в течение не менее 15 минут при ≥ 1500 g. Плазма может храниться на клетках или ее можно отделить от клеточного компонента и хранить в не вскрытой пробирке при комнатной температуре.

Дополнительные сведения см. в руководстве CLSI H21-A5¹⁵. Необходимо также соблюдать инструкции производителя оборудования для отбора проб.

Подготовка замороженных образцов

- Заморозить плазму в течение 8 часов после взятия крови при ≤ -20 °C.
- Разморозить замороженную плазму в течение 10 минут при температуре 37 °C, гомогенизировать путем осторожного перемешивания без образования пены. Затем провести определение Ac VWF в течение 24 часов. Не используйте повторно замороженные образцы.

Хранение образца

Стабильность образцов:

15 - 25 °C	24 часа (свежие и однажды замороженные)
≤ -20 °C	12 месяцев

Подробную информацию см. в руководстве CLSI H21-A5¹⁵.

Procedure

Materials Provided

REF	Содержание		
OPHL03	INNOVANCE® VWF Ac		
	INNOVANCE® VWF Ac reagent I	3 x	2,0 мл
	INNOVANCE VWF Ac REAGENT I		
	INNOVANCE® VWF Ac reagent II	3 x	3,5 мл
	INNOVANCE VWF Ac REAGENT II		
	INNOVANCE® VWF Ac reagent III	1 x	2,5 мл
	INNOVANCE VWF Ac REAGENT III		

Необходимые, но не предоставленные материалы

См. также Справочное руководство (листы по применению).

Предмет	Описание
REF ORKE41	CONTROL N , Control Plasma N
REF OUPZ17	CONTROL P , Control Plasma P
REF B4234-25	OV BUFFER , Dade® Owren's Veronal Buffer
REF B4265-37	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Standard Human Plasma
Анализаторы коагуляции ^c , такие как:	<ul style="list-style-type: none"> • Atellica® COAG 360 System • BCS® XP System • SYSMEX CA-500/CA-600 series • SYSMEX CA-1500 System • SYSMEX CS-2000i/CS-2100i System • SYSMEX CS-2500 System • SYSMEX CS-5100 System

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

Обратите внимание, что применение на других анализаторах может быть подтверждено производителем прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под его ответственность, если не будут изменены предполагаемая цель и производительность.

Тестовая процедура

Оценка

Анализ происходит автоматически в анализаторе коагуляции.

Выполнение калибровки

Стандартная кривая создается автоматическим определением различных разведений **STANDARD PLASMA** и **OV BUFFER**. Стандартная кривая должна быть построена повторно, если произошли изменения в приборе или в партии используемого INNOVANCE® VWF Ac, или если результаты контроля выходят за допустимый диапазон.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: **CONTROL N**

Патологический диапазон: **CONTROL P**

Если необходимо использовать контроль в более низком диапазоне измерений, восстановленный **CONTROL P** можно разбавить 1:3 с помощью **OV BUFFER**. В этом случае ожидаемое значение равно 1/3 указанного значения, как указано в Таблице назначенных значений для **CONTROL P** для конкретной партии.

Два уровня материала для контроля качества (нормальный и патологический диапазоны) должны быть измерены в начале проведения теста, при каждой калибровке, при замене флакона с реагентом и не реже чем каждые восемь часов в каждый день тестирования. Каждая лаборатория должна определить свой собственный диапазон контроля качества либо с помощью

целевых значений и диапазонов, предоставленных производителем контролей, либо с помощью контрольных значений, определенных в лаборатории. Если измеренное контрольное значение выходит за пределы заданного диапазона, необходимо проверить реагенты, стандартную кривую и анализатор коагуляции. Не сообщайте о результатах пациента до тех пор, пока проблема не будет выявлена, устранена и задокументирована.

Результаты

Анализ INNOVANCE® VWF Ac автоматически выполняется анализаторами коагуляции Siemens Healthineers или SYSMEX. Калибровка анализа выполняется с помощью **STANDARD PLASMA**, которая откалибрована по значению VWF:GPIbM Международного стандарта свертывания крови FVIII и фактору фон Виллебранда в плазме. Результаты представлены в виде % от нормы.

100 % от нормы = 1 МЕ/мл.

Ограничения

Потенциальное влияние билирубина, гемоглобина и липидов описано в специальных справочных руководствах анализатора (листах по применению).

Мутность и частицы в образцах могут мешать анализу. Поэтому образцы, содержащие частицы, необходимо центрифугировать перед тестированием. Липемические или мутные образцы, которые не могут быть осветлены центрифугированием (10 минут при приблизительно 15 000 g), должны быть исключены из анализа.

Образцы пациентов могут содержать гетерофильные антитела (например, человеческие антимышьи антитела (HAMA) и ревматоидный фактор) или парапротеины, которые могут реагировать в турбидиметрических анализах с использованием мышиных моноклональных антител, давая ложно повышенные или пониженные результаты^{16,17}. Этот анализ был разработан для минимизации помех от гетерофильных антител путем добавления блокирующего реагента. Вмешательства ревматоидного фактора (РФ) не наблюдалось до 940 МЕ/мл. Тем не менее, полное устранение этих помех для всех образцов пациентов не может быть гарантировано.

Компания Siemens Healthineers подтвердила использование этих реагентов на различных анализаторах для оптимизации характеристик продукта и соответствия его спецификациям. Обратите внимание, что применение на других анализаторах может быть проверено производителем прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под его ответственность, если не будут изменены предполагаемая цель и производительность. Определяемые пользователем модификации не поддерживаются Siemens Healthineers, поскольку они могут повлиять на производительность системы и результаты анализа. Пользователь несет ответственность за подтверждение изменений в этих инструкциях или использовании реагентов на анализаторах, отличных от тех, которые включены в Листы приложений Siemens Healthineers или настоящие Инструкции по применению.

Результаты этого теста всегда следует интерпретировать в сочетании с историей болезни пациента, клинической картиной и другими данными.

Ожидаемые значения

Образцы свежей плазмы, полученные от практически здоровых доноров, были протестированы с использованием анализа INNOVANCE® VWF Ac на системе BCS®/BCS® XP со следующими результатами:

BCS®/BCS® XP	n	2,5 ^{ый} -97 ^{ой} перцентиль [% от нормы]
группа крови 0	129	46,3–145,6
группа крови не-0	134	61,4–179,1
независимый от группы крови	263	47,8–173,2

Референтный диапазон, не зависящий от группы крови, рассчитывается на основе результатов объединенных проб (49 % с группой крови 0 и 51 % с группой крови, отличной от 0). Другие специфичные для системы результаты приведены в соответствующих справочных руководствах (листах приложений). Статистически значимой разницы между свежими и замороженными образцами не наблюдалось.

Референтные интервалы варьируются от лаборатории к лаборатории в зависимости от обслуживаемой популяции и используемого метода, метода, оборудования и партии реагентов. Поэтому каждая лаборатория должна установить свои собственные контрольные интервалы или проверять их каждый раз, когда изменяется одна или несколько из вышеупомянутых переменных.

Характеристики производительности

Диапазон измерения

Диапазон измерения зависит от индивидуального применения анализа из-за условий, связанных с прибором. Данные о производительности для конкретных приложений перечислены в соответствующих справочных руководствах по приборам.

Калибровочный диапазон для системы BCS®/BCS® XP: от 4 до 150 % от нормы. Образцы с неизвестным уровнем фактора Виллебранда следует сначала измерить, используя протокол испытаний, охватывающий диапазон от 15 до 150 % фактора Виллебранда. Если результат ниже 15 %, прибор автоматически повторно измерит образец, используя протокол тестирования для нижнего диапазона. Образцы, первоначально превышающие диапазон калибровки, разбавляются прибором, в результате чего диапазон измерения достигает 600 % от нормы.

Точность

Прецизионные исследования проводились с использованием системы BCS®/BCS® XP, как описано в руководстве CLSI EP5-A2 (20 дней, 80 аликвот), с использованием **CONTROL N** и **CONTROL P**, а также трех пулов патологической плазмы.

Другие результаты, относящиеся к конкретной системе, приведены в соответствующих справочных руководствах (таблицах приложений).

Образец	Среднее [% от нормы]	Повторяемость SD [% VWF]	Повторяе- мость CV [%]	Внутри устройства/ лабораторная точность SD [% VWF]	Внутри устройства/ лабораторная точность CV [%]
CONTROL N	89,0	1,5	1,7	2,6	2,9
CONTROL P	31,2	0,7	2,2	0,7	2,4
Патологический пул плазмы 1	21,8	0,7	3,2	0,7	3,2
Патологический пул плазмы 2	11,2	0,1	1,1	0,2	1,8
Патологический пул плазмы 3	563,0	14,8	2,6	27,4	4,9

Воспроизводимость была оценена Siemens Healthineers для активности vWF с INNOVANCE® VWF Ac на основе информации о проверке квалификации в 2019/2020 гг. Было установлено, что медиана общей воспроизводимости CV% составляет < 10 %, включая факторы вариабельности партии, прибора, лаборатории и оператора.

Предел обнаружения

Предел обнаружения (LoD) для метода INNOVANCE® VWF Ac на анализаторе BCS®/BCS® XP составляет 2,2 %, что определено в соответствии с рекомендациями CLSI EP17-A и с ложноположительными (альфа) и ложноотрицательными (бета) менее чем 5 %, исходя из 240 определений со 120 холостыми пробами и 120 пробами низкого уровня. Предел бланка (LoB) составляет 1,1 %. LoD — это самая низкая концентрация, которую можно надежно обнаружить. LoB — это самая высокая концентрация, которая может наблюдаться для холостой пробы.

Избыток антигена

Применение INNOVANCE® VWF Ac на BCS®/BCS® XP не показывает Hook-эффекта высокой дозы до 900 % VWF.

Сравнение методов

При сравнении INNOVANCE® VWF Ac с BC **VWF REAGENT** с использованием системы BCS®/BCS® XP было определено 352 образца в диапазоне от 4 до 600 % от нормы. Коэффициент корреляции составил 0,99 (пересечение по оси Y: 2,1% от нормы, наклон 0,94). Другие специфичные для системы результаты приведены в соответствующих справочных руководствах (листах приложений).

Техническая поддержка

Для получения поддержки клиентов обратитесь к местному поставщику технической поддержки или дистрибьютору siemens-healthineers.com

Текущая версия листов приложений

INNOVANCE® VWF Ac можно использовать в сочетании с различными автоматическими анализаторами коагуляции. Компания Siemens Healthineers предоставляет справочные руководства/листы по применению для анализаторов коагуляции, перечисленных в разделе «Необходимые, но не поставляемые материалы», стр. 4, по специальной ссылке ниже:

[siemens-healthineers.com/rg](https://www.siemens-healthineers.com/rg)

Поскольку Siemens Healthineers постоянно следит за эффективностью и безопасностью продукта, пользователи должны убедиться, что они работают с правильной редакцией инструкций для используемых партий продукта. Пожалуйста, периодически проверяйте наличие новых версий электронной маркировки, чтобы обеспечить безопасное использование продукта.

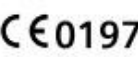
Номер версии IFU указан на каждой этикетке коробки с продуктом. Siemens Healthineers гарантирует, что все партии продуктов с одинаковым номером версии IFU совместимы с электронной маркировкой, представленной на сайте [siemens-healthineers.com/eIFU](https://www.siemens-healthineers.com/eIFU).

Использованная литература

1. James PD et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood advances 2021; Vol. 5, No. 1, 280-300
2. NIH Publication No. 08-5832: The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, December 2007.
3. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost. 2006; 4:2103-14.
4. Bodo I, Eikenboom J, Montgomery R, Patzke J, Schneppenheim R, Di Paola J. Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2015; 13: 1345-50.
5. Leebeck FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. N Engl J Med 2016; 375: 2067-80.
6. Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J. Laboratory tests used to help diagnose von Willebrand disease: an update. Pathology 2016; 48(4):303-318.
7. Kessler DA, Flood VH. Current issues in diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Res Pract Thromb Haemost. 2018;1-8. 2017.
8. Szederjesi A, Baronciani L, Budde U, Castaman G, Lawrie AS, Liu Y, Montgomery R, Peyvandi F, Schneppenheim R, Varkonyi A, Patzke J, Bodo I. An international collaborative study to compare different von Willebrand factor glycoprotein Ib binding activity assays: the COMPASS-VWF study. J Thromb Haemost. 2018; 16: 1604-13.
9. Higgins RA, Goodwin AJ. Automated assays for von Willebrand factor activity. Am J Hematol 2019; 94:496-503.
10. Mehta R, Athar M, Girgis S, Hassan A, Becker RC. Acquired Von Willebrand Syndrome (AVWS) in cardiovascular disease: a state of the art review for clinicians. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 2019; 48:14-26.
11. Geisen U, Zieger B, Nakamura L, et al. Comparison of Von Willebrand factor (VWF) activity VWF:Ac with VWF ristocetin cofactor activity VWF:RCo. Thromb Res 2014; 134:246-50.
12. Yasar SJ, Abdullah O, Fay W, et al. Von Willebrand factor revisited. J Interv Cardiol 2018; 31:360-367.
13. Gragnano F, Sperlongano S, Golia E, et al. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. Mediators Inflamm 2017; 2017:5620314.
14. Mancini I, Baronciani L, Artoni A, et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. Thromb Haemost. 2021 Feb;19(2):513-521.
15. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document H21-A5 [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
16. CLSI. Immunoassay interference by endogenous antibodies; Approved Guideline. CLSI document I/ LA30-A [ISBN]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA; 2008.
17. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interference in immunological assays. Clin Chem 1999;45:942-956.

Определение символов

На маркировке продукта могут быть следующие символы:

	Не использовать повторно		Использовать до
	Код партии		Номер по каталогу
	Осторожность		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европейском Сообществе		Содержит достаточно для <n> тестов
	Биологический риск		Медицинское устройство для диагностики in vitro
	Ограничение температуры		Обратитесь к инструкции по использованию
	Нестерильный		Маркировка CE соответствия
	Маркировка CE в соответствии с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер уведомленного органа может варьироваться.		Содержание
	Стоимость восстановления		Уровень
	Беречь от солнечного света и тепла		Предупреждение
	Опасность		Рецептурное устройство (только для США)
	Штрих-код идентификации устройства (UDI)		xx/xx/xx REACH Номер авторизации

Legal Information

Atellica, BCS, Dade и INNOVANCE являются товарными знаками Siemens Healthineers.

SYSMEX является товарным знаком SYSMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2011–2021. Все права защищены.

Перевод соответствует оригиналу.
Переводчик: Булойчик Л.



Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH
Хенкештрассе 127
91052 Эрланген
Германия
Телефон: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Эмиль-фон-Беринг-Штр. 76
35041 Марбург
Германия
siemens-healthineers.com

ProC® Control Plasma

плазма контрольная ProC Control Plasma

CE0197

Полоса изменений указывает на обновление до предыдущей версии.

Предполагаемое применение

ProC **CONTROL** представляет собой внутрилабораторный контроль для оценки прецизионности и аналитического отклонения тестов ProC® Ac R и ProC® Global в патологическом диапазоне.

Реагенты

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
ProC® Control Plasma ProC CONTROL	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • человеческая плазма^a • плазма кролика^a • Стабилизатор: <ul style="list-style-type: none"> • HEPES 	2–8 °C Можно использовать до истечения срока годности, указанного на этикетке, если хранить в закрытом виде.	15–25 °C: восстановленный, 4 часа; ≤ –20 °C: восстановленный, 4 недели Не замораживать повторно!

^a смотри ниже

ProC **CONTROL** получают из объединенной плазмы отобранных здоровых доноров и доводят до определенного значения чувствительности путем добавления кроличьей плазмы¹. Фактор V кролика, как и фактор V Лейдена, не подвергается быстрой деградации активированным белком C (APC), тем самым сокращая время коагуляции в тестах, зависящих от APC².

ProC **CONTROL** не содержит консервантов

Восстановленный ProC **CONTROL** можно замораживать и размораживать один раз. Плазму необходимо как можно быстрее заморозить в плотно закрытом контейнере. Размораживание следует проводить при температуре 37 °C в течение 10 минут. Плазма не должна подвергаться воздействию температуры от 15 до 25 °C более 2 часов после оттаивания.

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики in vitro.

Для профессионального использования в лаборатории.

Согласно регламенту ЕС 2017/746, о любом серьезном инциденте, который произошел в отношении устройства, необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны на siemens-healthineers.com/sds.



ОСТОРОЖНО! ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОПАСНОСТЬ

Каждый донор или донорская единица были проверены и признаны отрицательными в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, вируса гепатита В (ВГВ) и вируса гепатита С (ВГС) с использованием либо тестов, имеющих маркировку CE, либо одобренных FDA для этой цели. Поскольку ни один известный тест не может дать полной гарантии отсутствия инфекционных агентов, со всеми продуктами человеческого происхождения следует обращаться с соответствующей осторожностью.

Осторожно

Это устройство содержит материал животного происхождения, и с ним следует обращаться как с потенциальным переносчиком и распространителем болезни.

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с практикой вашего учреждения. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым способом и в соответствии со всеми государственными требованиями.

Краткий обзор безопасности и эффективности (SSP) доступен в европейской базе данных по медицинским устройствам (см. общедоступный веб-сайт Eudamed: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>). Если Eudamed недоступен, SSP может быть доставлен Siemens Healthineers по запросу.

Подготовка реагентов

Reconstitute ProC **CONTROL** in the labelled amount of distilled or deionized water, shaking carefully to dissolve (without foam formation).

Растворите ProC **CONTROL** в указанном количестве дистиллированной или деионизированной воды, тщательно встряхивая до полного растворения (без образования пены).

Дайте постоять не менее 15 минут при температуре от 15 до 25 °C.

Тщательно перемешайте еще раз перед использованием.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание
OQKE17	ProC® Control Plasma ProC CONTROL Таблица присвоенных значений для конкретной партии
	6 × → 1.0 мл

Materials Required but not Provided

Предмет	Описание
REF OPBC03	ProC® Ac R
REF OQLS13	ProC® Global
Анализаторы коагуляции ^b , такие как:	<ul style="list-style-type: none"> • Atellica® COAG 360 System • BCS® XP System • BFT II Analyzer • SYSMEX CA-1500 System • SYSMEX CS-2000i/CS-2100i System • SYSMEX CS-2500 System • SYSMEX CS-5100 System

^b Доступность анализаторов зависит от страны.

Обратите внимание, что применение на других анализаторах может быть подтверждено производителем прибора в соответствии с требованиями РЕГЛАМЕНТА (ЕС) 2017/746 под его ответственность, если не будут изменены предполагаемая цель и производительность.

ProC **CONTROL** используется для контроля качества результатов в патологическом диапазоне с соответствующими реагентами в соответствии с протоколом анализа в соответствующих инструкциях по применению. Полученные результаты должны находиться в пределах диапазона, указанного в Таблице присвоенных значений для конкретной партии. Не сообщайте результаты, если ProC **CONTROL** выходит за пределы допустимого диапазона.

Ограничения

Если используются анализаторы коагуляции с другими принципами измерения, полученные результаты могут отличаться от данных для диапазона.

Ожидаемые значения

Присвоенные значения были откалиброваны по **STANDARD PLASMA** в Siemens Healthineers с использованием соответствующих реагентов Siemens Healthineers на анализаторах коагуляции Siemens Healthineers и SYSMEX.

Ожидаемые значения приведены для каждой партии ProC **CONTROL** в прилагаемой таблице установленных значений. Если используется для контроля точности, лаборатория должна установить свои собственные контрольные значения и контрольные пределы в предварительном периоде.

Техническая поддержка

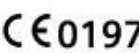
Для получения поддержки клиентов обратитесь к местному поставщику технической поддержки или дистрибьютору siemens-healthineers.com

Используемая литература

1. Kraus M, Römisch J. Factor V-Leiden like behaviour of non-human plasma and its possible use for calibration of APC-dependent assays. Blood Coag Fibrinol 1996; 7: 295-302.
2. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature. 1994; 369: 64-7.

Определение символов

На маркировке продукта могут быть следующие символы:

	Не использовать повторно		Использовать до
	Код партии		Номер по каталогу
	Осторожность		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европейском Сообществе		Содержит достаточно для <n> тестов
	Биологический риск		Медицинское устройство для диагностики in vitro
	Ограничение температуры		Обратитесь к инструкции по использованию
	Нестерильный		Маркировка CE соответствия
	Маркировка CE в соответствии с идентификационным номером нотифицированного органа. Идентификационный номер уведомленного органа может варьироваться.		Содержание
	Стоимость восстановления		Уровень
	Беречь от солнечного света и тепла		Предупреждение
	Опасность		Рецептурное устройство (только для США)
	Штрих-код идентификации устройства (UDI)		xx/xx/xx REACH Номер авторизации

Легальная информация

Atellica, BCS и ProC являются товарными знаками Siemens

Healthineers. SYSMEX является торговой маркой SYSMEX

CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью их соответствующих владельцев.

© Siemens Healthineers, 2008–2021. Все права защищены.

Перевод соответствует оригиналу.
Переводчик: Булойчик Л.



Siemens Healthineers Headquarters

Siemens Healthcare GmbH

Хенкештрассе 127

91052 Эрланген

Германия

Телефон: +49 9131 84-0

siemens-healthineers.com



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

Эмиль-фон-Беринг-Штр. 76

35041 Марбург

Германия

siemens-healthineers.com