REF R-PRT200, R-PRT200K, R-PRT400, R-PRT400K

Hemochron®

Whole Blood Coagulation System

Protamine Response Test (PRT)

Package Insert
English

INTENDED USE

The Hemochron® PRT is designed for *in vitro* diagnostic protamine dose *Response* evaluation. The Hemochron PRT200 peach top and the PRT400 red top test tubes are recommended for use in invasive cardiology procedures requiring protamine for neutralization of heparin anticoagulation. The kaolin-activated PRT assays may also be used for patients receiving aprotinin. The PRT200 and PRT400 should be used with established Hemochron procedural guidelines with Hemochron models 401, 801, 8000 and *Response*.

For *in vitro* Diagnostic Use / For Professional Use / Rx Only

SUMMARY AND EXPLANATION

The dose of protamine sulfate required to neutralize heparin after cardiopulmonary bypass surgery is commonly based on a ratio of protamine to the amount of heparin infused during the procedure[1-3], or on protamine titration.[3, 4] Protocols for performing protamine titration have evolved because of the need to determine protamine dosages more accurately than can be derived based solely on empirical considerations.

Accurate determination of protamine dose is advantageous in view of the known complications associated with excess or insufficient protamine.[5-8] Too low a dose may result in heparin-related bleeding and may require additional protamine. Too high a dose of protamine may result in increased evidence of protamine toxicity. Of equal clinical significance is the observation that the heparin neutralizing potency of protamine varies depending on the manufacturer and lot number.[9] Management of the coagulation state of the cardiopulmonary bypass surgery patient is optimized when these protamine variables are controlled.

The purpose of protamine titration is to determine the exact protamine dosage required to completely neutralize circulating heparin in any given patient. Protamine titration involves performing a clotting time on a heparinized blood sample to which a known amount of protamine has been added. *In vitro* protamine neutralization of heparin correlates with the in vivo effects of protamine.[10, 11]

Protamine Response Test

The PRT may be run in conjunction with the injectable protamine sulfate supplied by the individual hospital pharmacy. Studies have shown that using the RxDx system gives optimum results and improved clinical outcomes.[12, 13, 14]

Data show that running the PRT in this manner allows accurate prediction of the in vivo *Response* to protamine from an *in vitro* assay.[15]

The PRT200 and PRT400 tests are available with either Celite® (diatomaceous earth) or kaolin activators. The Celite-activated PRT test is not intended for use with the protease inhibitor aprotinin (Trasylol®, Bayer Corporation), which may be administered to reduce post-operative bleeding, especially during cardiopulmonary bypass surgery, and can prolong the Celite-activated PRT. Kaolin is unaffected by moderate doses of aprotinin. The kaolin-activated PRT can be used for protamine dose *Response* evaluation in patients whether or not they are receiving aprotinin.

The PRT is performed using Hemochron Whole Blood Coagulation instrument models 401, 801, 8000 or *Response*. The PRT contains the reagents required to perform an Activated Clotting Time (ACT) plus an appropriate concentration of protamine. The PRT200 contains 20 µg/mL of protamine, a concentration that corresponds to an average protamine dosage required to neutralize heparin at the end of bypass surgery. The PRT400 contains 40 µg/mL protamine for use in cases requiring large amounts of heparin.

In 1975, Bull et al.[11] published the dose *Response* curve method, based on the ACT, to individualize heparin and protamine dosages. A method of protamine titration using the Hemochron to automate the performance of the ACT was described in 1983.[4] The PRT is based on the dose *Response* curve principle. Two milliliters (2 mL) of patient whole blood are used to perform a status ACT and a PRT which contains 0.04 mg or 0.08 mg. (depending on tube type) of protamine. A protamine *Response* curve is constructed for the individual patient. Using these results and patient data[16], the dosage of protamine in mg required to neutralize the circulating heparin is determined. The infusion dose is calculated automatically by the Hemochron *Response* (software version 2.0 or greater) or 8000, or manually using the worksheet provided.

Heparin neutralization can be verified by performing an ACT and PDAO (orange top). See the PDAO package insert for details of this procedure.

REAGENTS

The Hemochron PRT test tubes are intended for use with fresh whole blood. The test tubes contain a lyophilized preparation of protamine sulfate with added activator, stabilizers and buffers. The PRT200 and PRT400 test tubes are provided with color coded stoppers.

- Each R-PRT200 tube (peach top) contains protamine sulfate (0.04 mg), diatomaceous earth, stabilizers and buffers.
- Each R-PRT200K tube (peach top) contains protamine sulfate (0.04 mg), kaolin, stabilizers and buffers.
- Each R-PRT400 tube (red top) contains protamine sulfate (0.08 mg), diatomaceous earth, stabilizers and buffers.
- Each R-PRT400K tube (red top) contains protamine sulfate (0.08 mg), kaolin, stabilizers and buffers.

PRODUCT USE WARNING

NOTE: Observe universal precautions at all times.

1. The blood specimen should be transferred using an appropriate transfer needle to pierce the stopper.
2. Always use a two-hand technique to transfer blood. One hand securely holds the tube while the second hand dispenses the blood specimen from the syringe.
3. The PRT test tubes are made of glass. They can be broken or cracked if mishandled. Do not drop or toss tubes.
4. The PRT test tubes contain a particulate activator (Celite or kaolin) as well as a material of biological origin (protamine sulfate). Do not handle the material, aerosol, or ingest.
5. All used test tubes containing human derived blood should be discarded in approved biohazard containers.
6. Do not remove stoppers to deliver a blood sample to the tube.

STORAGE AND STABILITY

The Hemochron PRT tubes should be stored at controlled room temperature (15 - 30°C). The PRT tubes are stable until the marked expiration date. Avoid prolonged exposure of the PRT kits to temperatures exceeding 30°C.

SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING

Materials Provided

- PRT200 Test tube (peach top; Celite or kaolin-activated, as appropriate).
- PRT400 Test tube (red top; Celite or kaolin-activated, as appropriate).
- PRT worksheet (for manual calculations, if required).

Materials Required

- Hemochron *Response*, 8000, 801 or two 401s.
- Non-siliconized, non-heparinized 5 mL syringes for blood specimen collection.
- #20 gauge or larger straight needle for transfer of the blood specimen into the test tube.
- ACT test tube: HRFTCA510 (black top) or HRFTK-ACT (gold top), as appropriate.

CAUTION: Every precaution should be taken to use proper technique with syringes to avoid accidental needlestick.

For blood collection, adhere to the appropriate technique (A or B):

A. Indwelling venous or arterial blood line. (Do not obtain blood from a heparinized access line or indwelling heparin lock.)
   1. Discontinue fluids drip, if required.
   2. Using a two syringe technique, draw two 5 mL syringes and discard the first syringe.

B. Extracorporeal blood line port.
   1. Flush the extracorporeal blood access line by withdrawing and discarding 5 mL of blood.
   2. Draw 5 mL whole blood into a 5 mL syringe.

QUALITY CONTROL (QC)

Routine quality control testing and tracking should be a part of a comprehensive quality assurance program. Hemochron Whole Blood Coagulation System Quality Control products are available to make routine QC convenient and affordable.

Daily QC of the Instrument

Hemochron instruments should be quality controlled at two levels of control once every 8 hours of operation. To assist in accomplishing daily QC, Electronic System Verification Tubes are available and can provide multiple level (normal and abnormal) quality control checks on the instrument. A Temperature Verification Tube is also provided for use every 6 months to verify that the instrument is maintaining the proper temperature 37°C ± 1°C. Any errors found in the temperature controls system will also be displayed on the LCD screen by the instrument.

QC of Hemochron Test Tubes

Each box of Hemochron test tubes should be validated at least once prior to use. This can be accomplished by using the appropriate Hemochron Liquid Quality Control. Acceptable performance ranges for the test tubes are included with each Hemochron Quality Control Product Kit. After each individual box of test tubes has been verified, the "Performance Verified" table provided on the side panel of each test tube box should be completed. This box is now "IN CONTROL" and will not require further liquid quality control unless a shift in clinical results is experienced.

NOTE: If multiple boxes are received within the same shipment, it is recommended to validate each box prior to use.

TEST PROCEDURE

If using the Hemochron *Response* (software version 2.0 or higher) or 8000, the system software will quantify the protamine dose based on PRT200 or PRT400 test results and information supplied by the user, along with the status ACT results.

If using the Hemochron *Response* (software version below 2.0), 401, 801 and the PRT calculation worksheet, use the following guideline to determine which PRT tube to use:

PRT 200 (Peach top): Patient's estimated circulating heparin level at the time of reversal is under 6.5 units/mL.

PRT 400 (Red top): -Patient's estimated circulating heparin level at the time of reversal is greater than or equal to 6.5 units/mL.

NOTE: While this guideline is appropriate for most patients, in cases where excessive doses are calculated, repeat testing with the alternative tube may yield a more accurate dose estimation.

If using Celite-activated PRT tests, an HRFTCA510 (black top) ACT should be used. If using kaolin-activated PRT, an HRFTK-ACT (gold top) should be used.

Recommended Protocol

1. Prior to heparin neutralization of the patient, obtain the baseline ACT.
2. Once rewarming of the patient has begun, simultaneously perform a PRT test and a status ACT. From the collection syringe, dispense exactly 2.0 mL of blood into the PRT test tube. At the same time, depress the START button of the appropriate Hemochron test well.
3. Immediately agitate the test tube vigorously from end to end ten times.
4. Insert the PRT test tube into the appropriate test well. Quickly rotate the tube clockwise. See the appropriate instrument operator manual for additional information.
5. From the same collection syringe, dispense exactly 2.0 mL of blood into the ACT tube. At the same time, depress the START button of the appropriate Hemochron test well.
6. Immediately agitate the test tube vigorously from end to end ten times.
7. Insert the ACT test tube into the appropriate Hemochron test well. Quickly rotate the tube clockwise. See the appropriate instrument operator manual for additional information.
8. At the indicator tone, record the test result.
9. Determine the protamine infusion dose. See Dose Calculations below.

Dose Calculations

If using the Hemochron *Response* (software version 2.0 or higher), refer to the Hemochron *Response* RxDx Operator Manual for detailed instructions on the use of this automated calculation system. If using the Hemochron 8000, follow instructions in this instrument's operator manual. If using the Hemochron *Response* with software versions below 2.0, Hemochron 401 or 801, follow instructions on the PRT worksheet provided in this kit to calculate the protamine dose.

Calculating Circulating Heparin Intra-procedurally

This can be done using the Hemochron *Response* (software version 2.0 or higher) or 8000. Perform a PRT and status ACT. As with any other *in vitro* test procedure, the PRT results should never supersede the clinical judgment of the attending physician.

LIMITATIONS OF THE PROCEDURE

1. The accuracy of the protamine dose prediction is dependent upon the accuracy of the patient's calculated blood volume. In some instances, blood volume changes during surgery may be dramatic due to excessive intravenous-fluid infusion, urinary loss, blood loss, and blood component transfusion. As with any medication by infusion, the user must be aware of these alterations because of their potential effects on the efficacy of the protamine infusion.
2. The use of additional heparin or heparinized blood products (i.e., salvaged red blood cells from the extracorporeal system) following the performance of the PRT assay will negate the test results and protamine prediction. In this circumstance, the PRT assay should be repeated to reflect the additional protamine requirements. The post-surgical patient should be monitored with the ACT and PDAO to determine the need to infuse additional protamine to compensate for latent heparin effect, which may possibly result in heparin rebound.[17] Should the addition of protamine fail to restore the baseline ACT, an acquired coagulopathy should be suspected. The performance of an ACT and PDAO will demonstrate the presence or absence of heparin and confirm whether additional protamine will aid in restoration of the baseline ACT.
3. The heparin resistant patient requires large quantities of heparin to prolong the ACT. It is possible that, if heparin concentrations are extremely high, plotting the status ACT and the PRT to determine the protamine *Response* will result in a "flat curve". Should this occur, an "Out of Range" message will be indicated on the Hemochron Model 8000 and a recommended dose will not be shown for the PRT. A preliminary conservative empirical dose of protamine is recommended in such circumstances. After neutralizing a percentage of the heparin with an initial dose, the PRT and status ACT can be repeated to calculate the appropriate dose to effectively neutralize the remaining circulating heparin.
4. Only kaolin-activated (R-PRT200K or R-PRT400K) tubes should be used for patients receiving aprotinin. Studies have not been performed utilizing other antifibrinolytic agents.
5. *In vitro* analyses have indicated an elevation of the PRT predicted dose at aprotinin concentrations exceeding 500 KIU/mL blood when using the kaolin-activated system.[15]
6. Test results which do not agree with expected values should be verified and thereafter evaluated by alternative diagnostic means.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

The PRT result is an indication of the circulating heparin level of the individual patient. Lower PRT values indicate the need for less protamine to neutralize the heparin in the patient's bloodstream. Published clinical reports have shown that the PRT recommended protamine dose is frequently 15% to 40% lower than a standard empirical dose (1 mg protamine/100 units heparin given).[12-15]

Precision

Reproducibility was determined using Hemochron Quality Control for PRT.

	Level 1				Level 2			
R-PRT200	Day 1	Day 2	Day 3	Combined	Day 1	Day 2	Day 3	Combined
N	3	3	3	9	3	3	3	9
Mean	138	135	141	138	360	360	362	360
Std dev	2.5	2.3	4.0	3.7	6.1	2.1	7.6	5.1
CV%	1.8	1.7	2.9	2.7	1.7	0.6	2.1	1.4
R-PRT200K								
N	3	3	3	9	3	3	3	9
Mean	131	138	139	136	313	317	321	317
Std dev	2.5	8.5	5.1	6.5	2.3	2.0	3.6	4.3
CV%	1.9	6.2	3.7	4.8	0.7	0.6	1.1	1.4
R-PRT400	Day 1	Day 2	Day 3	Combined	Day 1	Day 2	Day 3	Combined
N	3	3	3	9	3	3	3	9
Mean	154	158	140	151	405	412	401	406
Std dev	6.1	2.6	2.1	9.1	8.5	10.4	3.2	8.3
CV%	4.0	1.7	1.5	6.0	2.1	2.5	0.8	2.0
R-PRT400K								
N	3	3	3	9	3	3	3	9
Mean	141	142	155	146	336	340	333	336
Std dev	2.1	7.6	5.0	3.7	9.0	12.7	8.5	9.3
CV%	1.5	5.4	3.2	2.7	2.7	3.7	2.6	2.8

Kaolin-activated dosing results in cardiac surgery patients treated with aprotinin

Clinical data were collected at two sites following institutional approval. Dosing calculations at each site were performed manually by the perfusionist running the assays.

The efficacy of the PRT predicted doses is summarized in the table below. The percentage of patients given the dose as quantified by the kaolin PRT tests is shown under the heading "Dosed as recommended".

Protamine Dosing

Site	# Patients	Dosed as recommended #	(%)	Target ACT	Pts Reaching Target #	(%)	Heparin Dose (x 1000IU) mean ± SD	Range
1	77	76	(99)	120	74	(97)	Not reported	
2	42	39	(86)	Baseline	30	(84)	194.4 ± 56.3	95 – 420

These data reflect dosing efficacy of the kaolin system in the presence of aprotinin. Wide dose ranges are expected in a population study due to the individual patient's heparin sensitivity, length of procedure, and total heparin dose given throughout the procedure.

Test reakce na protamin (PRT)

Příbalová leták
Česky / Czech

URČENÉ POUŽITÍ

Test Hemochron® PRT je určen pro diagnostické hodnocení odpovědi na dávku protaminu *in vitro*. Zkumavky Hemochron PRT200 s víčkem broskvové barvy a zkumavky PRT400 s červeným víčkem se doporučují pro použití při invazivních kardiologických výkonech, které vyžadují protamin pro neutralizaci antikoagulace heparinem. Stanovení PRT aktivovaná kaolinem mohou být též použita pro pacienty, jimž je podáván aprotinin. PRT200 a PRT400 je nutné používat s přístrojem Hemochron model 401, 801, 8000 a *Response* v souladu s pokyny společnosti Hemochron.

Pro diagnostické použití *in vitro*

SOUHRN A VYSVĚTLENÍ

Dávka protamin sulfátu potřebná pro neutralizaci heparinu po chirurgickém zákroku, při němž byl využit mimotělní oběh, je obvykle založena na poměru protaminu k množství heparinu podaného infúzně během výkonu[1-3] nebo na titraci protaminu.[3, 4] Protokoly pro provedení titrace protaminu byly vyvinuty díky nutnosti stanovit přesnější dávky protaminu než dávky, které je možné odvodit pouze na základě empirických faktorů.

Přesné stanovení dávky protaminu je výhodné vzhledem ke známým komplikacím spojeným s podáním nadměrného nebo nedostatečného množství protaminu.[5-8] Příliš nízká dávka může mít za následek krvácení související s heparinem a může si vyžádat podání dalšího protaminu. Příliš vysoká dávka protaminu může mít za následek vyšší projevení toxicity protaminu. Stejně klinicky závažné je zjištění, že se účinnost protaminu při neutralizaci heparinu liší v závislosti na výrobci a čísle šarže.[9] Regulace stavu koagulace u pacienta podstupujícího operaci, při níž je využit mimotělní oběh, je optimalizována, pokud jsou uvedené faktory protaminu kontrolovány.

Účelem titrace protaminu je stanovit přesné dávkování protaminu potřebné pro úplnou neutralizaci heparinu v krevním oběhu jakéhokoli pacienta. Součástí titrace protaminu je provedení stanovení aktivovaného času srážení na heparinizovaném vzorku krve, k němuž bylo přidáno známé množství protaminu. Neutralizace heparinu protaminem *in vitro* koreluje s účinky protaminu in vivo.[10, 11]

Test reakce na protamin

Test PRT je možné provést současně s injekčním protamin sulfátem dodávaným nemocniční lékárnou. Studie dokázaly, že použití systému RxDx poskytuje optimální výsledky a lepší klinické výstupy.[12, 13, 14]

Údaje ukazují, že provedení PRT tímto způsobem umožňuje přesnou predikci reakce in vivo na protamin na základě stanovení *in vitro*.[15]

Testy PRT200 a PRT400 se dodávají s aktivátory, a to buď s aktivátorem Celite® (křemelina), nebo kaolinem. Test PRT aktivovaný Celitem není určen pro použití s inhibitorem proteázy aprotininem (Trasylol® společnosti Bayer), který může být podáván pro snížení pooperačního krvácení, a to zvláště během operací, při nichž je použit mimotělní běh, a může prodlužovat PRT aktivovaný Celitem. Na kaolin nemají přiměřené dávky aprotininu vliv. Test PRT aktivovaný kaolinem lze použít pro hodnocení reakce na dávku protaminu u pacientů bez ohledu na to, zda je jim podáván aprotinin či nikoli.

PRT se provádí pomocí přístroje Hemochron pro monitorování koagulace plné krve, model 401, 801, 8000 nebo *Response*. PRT obsahuje reagencie potřebné pro provedení stanovení aktivovaného času srážení (ACT) a příslušnou koncentraci protaminu. Test PRT200 obsahuje 20 µg/mL protaminu, koncentraci, která odpovídá průměrné dávce protaminu potřebné pro neutralizaci heparinu na závěr operace s mimotělním oběhem. Test PRT400 obsahuje 40 µg/mL protaminu pro použití v případech, které vyžadují velká množství heparinu.

V roce 1975 publikovali Bull a kol.[11] metodu stanovení křivky závislosti odpovědi na dávce, založenou na ACT, jejímž cílem je individualizovat dávkování heparinu a protaminu. Metoda titrace protaminu pomocí přístroje Hemochron pro automatizaci stanovení ACT byla popsána v roce 1983.[4] Test PRT je založen na principu křivky závislosti odpovědi na dávce. Pro provedení stanovení stavového ACT (Status ACT) a testu PRT, který obsahuje 0,04 mg nebo 0,08 mg protaminu (v závislosti na typu zkumavky), se použijí dva mililitry (2 mL) plné krve pacienta. Křivka reakce na protamin je vytvořena pro konkrétního pacienta. Pomocí těchto výsledků a dat pacienta[16] je stanovena dávka protaminu v mg potřebná pro neutralizaci heparinu v krevním oběhu. Infúzní dávka je vypočtena automaticky přístrojem Hemochron *Response* (software verze 2.0 nebo vyšší) nebo 8000 nebo manuálně pomocí dodaného pracovního listu.

Neutralizaci heparinu lze verifikovat provedením stanovení ACT a PDAO (oranžové víčko). Podrobné údaje o tomto postupu naleznete v příbalové informaci PDAO.

REAGENCIE

Zkumavky Hemochron PRT jsou určeny pro použití s čerstvou plnou krví. Zkumavky obsahují lyofilizovaný přípravek, který se skládá z protamin sulfátu, do něhož je přidán aktivátor, stabilizátory a pufry. Zkumavky PRT200 a PRT400 jsou dodávány s barevně označenými zátkami.

- Každá zkumavka R-PRT200 (víčko broskvové barvy) obsahuje protamin sulfát (0,04 mg), křemelinu, stabilizátory a pufry.
- Každá zkumavka R-PRT200 (víčko broskvové barvy) obsahuje protamin sulfát (0,04 mg), kaolin, stabilizátory a pufry.
- Každá zkumavka R-PRT400 (červené víčko) obsahuje protamin sulfát (0,08 mg), křemelinu, stabilizátory a pufry.
- Každá zkumavka R-PRT400 (červené víčko) obsahuje protamin sulfát (0,08 mg), kaolin, stabilizátory a pufry.

VAROVÁNÍ K POUŽITÍ PRODUKTU

POZNÁMKA: Vždy dodržujte univerzální bezpečnostní opatření.

1. Vzorek krve je nutné přenášet pomocí vhodné přenosové jehly, kterou se propíchne zátka.
2. Pro přenos krve vždy používejte techniku obou rukou. Jedna ruka bezpečně drží zkumavku, zatímco druhá převede vzorek krve ze stříkačky.
3. Zkumavky PRT jsou vyrobeny ze skla. Při chybné manipulaci se mohou rozbít nebo prasknout. Zkumavky neupusťte ani s nimi neházejte.
4. Zkumavky PRT obsahují aktivátor z drobných částic (Celit nebo kaolin) a zároveň materiál biologického původu (protamin sulfát). S materiálem nemanipulujte, nerozprašujte jej ani jej nepožívejte.
5. Všechny zkumavky, které obsahují lidskou krev, je nutné odhodit do schválených kontejnerů určených pro biologicky nebezpečné materiály.
6. Při plnění zkumavek vzorkem krve nesnímejte zátku.

UCHOVÁVÁNÍ A STABILITA

Zkumavky Hemochron PRT je nutné uchovávat při kontrolované pokojové teplotě (15 – 30 °C). Zkumavky PRT jsou stabilní do uvedeného data použitelnosti. Zabraňte delší expozici souprav PRT teplotám nad 30 °C.

ODBĚR VZORKŮ A MANIPULACE S NIMI

Dodávané materiály

- Zkumavka PRT200 (víčko broskvové barvy; aktivovaná Celitem nebo kaolinem dle potřeby).
- Zkumavka PRT400 (červené víčko; aktivovaná Celitem nebo kaolinem dle potřeby).
- Pracovní list PRT (pro manuální výpočet dle potřeby).

Potřebné materiály

- Hemochron *Response*, 8000, 801 nebo dva 401s.
- Nesilikonované, neheparinizované 5mL stříkačky pro odběr vzorků krve.
- Rovné jehly velikosti 20 G nebo větší pro přenos vzorků krve do zkumavky.
- Zkumavka ACT: HRFTCA510 (černé víčko) nebo HRFTK-ACT (víčko zlaté barvy) dle potřeby.

Pozor: Je nutné učinit veškerá opatření, aby byla použita správná technika práce se stříkačkami, a zabránilo se tak náhodnému píchnutí jehlou.

Při odběru vzorků používejte vhodnou techniku (A nebo B):

A. Permanentní venózní nebo arteriální hadičky. (Neodebírejte krev z heparinizované hadičky přístupu ani z heparinové zátky.)
   1. Dle potřeby přerušte podávání gravitační infuze
   2. Použijte techniku se dvěma stříkačkami. Naplňte dvě 5mL stříkačky a první stříkačku zlikvidujte.

B. Port hadičky mimotělního oběhu krve.
   1. Propláchněte přístupovou hadičku mimotělního oběhu tím, že odeberete 5 mL krve a zlikvidujete je.
   2. Natáhněte do 5mL stříkačky 5 mL plné krve.

KONTROLA KVALITY

Rutinní testování a sledování kontroly kvality musí být součástí komplexního programu zabezpečování kvality. Pro zajištění pohodlné a finančně dostupné rutinní kontroly kvality jsou dodávány přípravky pro kontrolu kvality systému Hemochron pro monitorování koagulace plné krve.

Denní kontrola kvality přístroje

U přístrojů Hemochron je nutné kontrolovat kvalitu na dvou kontrolních hladinách jednou za osm hodin provozu. Pro zajištění každodenní kontroly kvality jsou dodávány zkumavky pro verifikaci elektronického systému, které slouží k zabezpečení kontrol kvality přístroje na více hladinách (normální a abnormální). Rovněž je dodávána zkumavka pro verifikaci teploty, která se používá jednou za šest měsíců. Slouží k ověření toho, zda přístroj udržuje správnou teplotu 37 °C ± 1 °C. Jakékoli chyby zjištěné v systému regulace teploty přístroj rovněž zobrazí na obrazovce LCD.

Kontrola kvality zkumavek Hemochron

Každou krabici zkumavek Hemochron je nutné před použitím nejméně jednou validovat. Validaci lze provést pomocí příslušného tekutého přípravku pro kontrolu kvality Hemochron Liquid Quality Control. Ke každé soupravě přípravku Hemochron Quality Control Product jsou přiloženy přípustné pracovní rozsahy testovacích zkumavek. Po provedení verifikace každé krabice zkumavek je nutné vyplnit tabulku „Ověření pracovní charakteristiky", která se nachází na boční stěně každé krabice zkumavek. Daná krabice je nyní „zkontrolována" a nebude nutné provádět její další kontrolu kvality pomocí tekutého přípravku, pokud nedojde k posunu klinických výsledků.

POZNÁMKA: Je-li v jedné zásilce dodáno více krabic, doporučuje se validovat před použitím každou krabici.

POSTUP TESTU

Používáte-li přístroj Hemochron Response (software verze 2.0 nebo vyšší) nebo 8000, software systému kvantifikuje dávku protaminu na základě výsledků testů PRT200 nebo PRT400 a informací zadaných uživatelem, a to společně s výsledky stavového ACT (Status ACT).

Používáte-li přístroj Hemochron *Response* (software nižší verze než 2.0), 401, 801 a pracovní list pro výpočet PRT, dodržujte při stanovení, kterou zkumavku PRT máte použít, dále uvedené pokyny:

PRT 200 (víčko oranžové barvy): Odhadovaná hladina heparinu v krevním oběhu pacienta v době neutralizace je méně než 6,5 jednotek/mL.

PRT 400 (červené víčko): - Odhadovaná hladina heparinu v krevním oběhu pacienta v době neutralizace je vyšší nebo rovná 6,5 jednotek/mL.

POZNÁMKA: I když tento pokyn platí pro většinu pacientů, v případě výpočtu příliš vysokých dávek může opakované testování s jinou zkumavkou poskytnout přesnější odhad dávky.

Používáte-li testy PRT aktivované Celitem, je nutné pro stanovení ACT použít zkumavky HRFTCA510 (černé víčko). Používáte-li testy PRT aktivované kaolinem, je nutné použít zkumavky HRFTK-ACT (víčko zlaté barvy).

Doporučený protokol:

1. Před neutralizací heparinu pacienta stanovte výchozí ACT.
2. Jakmile bylo zahájeno ohřívání pacienta, proveďte současné stanovení PRT a stavového ACT (Status ACT). Ze stříkačky pro odběr vzorků vstříkněte přesně 2,0 mL krve do zkumavky PRT. Zároveň stiskněte tlačítko START pro příslušnou testovací jamku Hemochron.
3. Okamžitě zkumavku desetkrát silně protřepejte nahoru a dolů.
4. Vložte zkumavku PRT do příslušné testovací jamky. Rychle otáčejte zkumavkou ve směru hodinových ručiček. Další informace naleznete v uživatelské příručce k příslušnému přístroji.
5. Ze stejné stříkačky pro odběr vzorků vstříkněte přesně 2,0 mL krve do zkumavky ACT. Zároveň stiskněte tlačítko START pro příslušnou testovací jamku Hemochron.
6. Okamžitě zkumavku desetkrát silně protřepejte nahoru a dolů.
7. Vložte zkumavku ACT do příslušné testovací jamky přístroje Hemochron. Rychle otáčejte zkumavkou ve směru hodinových ručiček. Další informace naleznete v uživatelské příručce k příslušnému přístroji.
8. Po zaznění indikačního signálu zaznamenejte výsledky testu.
9. Určete infúzní dávku protaminu. Další informace naleznete níže v části Výpočet dávky.

Výpočet dávky

Používáte-li přístroj Hemochron Response (software verze 2.0 nebo vyšší), pročtěte si podrobný návod k použití tohoto systému pro automatický výpočet v uživatelské příručce k přístroji Hemochron Response RxDx. Používáte-li přístroj Hemochron 8000, dodržujte pokyny uvedené v uživatelské příručce k tomuto přístroji. Používáte-li přístroj Hemochron Response se softwarem nižší verze než 2.0, Hemochron 401 nebo 801, dodržujte při výpočtu dávky protaminu pokyny na pracovním listu PRT obsaženém v této soupravě.

Výpočet heparinu v krevním oběhu během postupu

Tento výpočet lze provést pomocí přístroje Hemochron Response (software verze 2.0 nebo vyšší) nebo 8000. Proveďte test PRT a stanovení stavového ACT (Status ACT). Stejně jako u jiných postupů stanovení in vitro by klinické výsledky PRT nikdy neměly nahradit klinický úsudek ošetřujícího lékaře.

OMEZENÍ POSTUPU

1. Přesnost predikce dávky protaminu je závislá na přesnosti výpočtu objemu krve pacienta. V některých případech mohou být změny objemu krve během chirurgického zákroku dramatické v důsledku nadměrného intravenózního podání tekutin infuzí, úbytku moče, ztráty krve a transfuze krevních složek. Stejně jako u jiných léků podávaných infuzí si uživatel musí být vědom těchto změn z důvodu jejich možných účinků na účinnost infuze protaminu.
2. Použití dalšího heparinu nebo heparinizovaných krevních produktů (tj. červených krvinek vrácených z mimotělního systému) po provedení stanovení PRT anuluje výsledky testu a predikce protaminu. Za těchto okolností je nutné stanovení PRT opakovat, aby byly zohledněny další požadavky na protamin. Pacienty po provedení chirurgického zákroku je nutné monitorovat pomocí ACT a PDAO, aby bylo zjištěno, kdy je nutné infúzně podat další protamin. Je tak kompenzován latentní účinek heparinu, který může mít za následek opětné působení heparinu. [17] Pokud přidání protaminu neobnoví základní ACT, je nutné mít podezření na získanou koagulopatii. Stanovení ACT a PDAO doloží přítomnost nebo nepřítomnost heparinu a potvrdí, zda aplikace dalšího protaminu napomůže obnovit základní ACT.
3. Pacienti rezistentní na heparin potřebují k prodloužení ACT podání velkých množství heparinu. Je možné, že pokud jsou koncentrace heparinu extrémně vysoké, bude důsledkem grafického znázornění stavového ACT (Status ACT) a PRT, jejichž cílem je stanovení reakce na protamin, „plochá křivka." Pokud tomu tak bude, objeví se na přístroji Hemochron Model 8000 hlášení „Out of Range" („Mimo stanovené rozmezí") a doporučená dávka u PRT se nezobrazí. Za takových okolností se doporučuje podat přípravnou konzervativní empirickou dávku protaminu. Po neutralizaci procenta heparinu počáteční dávkou lze zopakovat stanovení PRT a stavového ACT (Status ACT), aby byla vypočtena odpovídající dávka pro účinnou neutralizaci zbývajícího heparinu v krevním oběhu.
4. Pro pacienty, jimž je podáván aprotinin, lze použít pouze zkumavky aktivované kaolinem (R-PRT200K nebo R-PRT400K). Nebyly provedeny studie, v nichž by byla použita další antifibrinolytika.
5. Analýzy *in vitro* ukázaly zvýšení dávky predikované PRT při koncentracích aprotininu přesahujících 500 000 m.j./mL krve v případech, kdy byl použit systém aktivovaný kaolinem.[15]
6. Výsledky testů, které nesouhlasí s očekávanými hodnotami, je nutné verifikovat a poté hodnotit alternativními diagnostickými prostředky.

PRACOVNÍ CHARAKTERISTIKY

Výsledek PRT je údajem o hladině heparinu v krevním oběhu konkrétního pacienta. Nižší hodnoty PRT indikují, že pro neutralizaci heparinu v krevním řečišti pacienta je nutné podat méně protaminu. Publikované klinické zprávy prokázaly, že dávka protaminu doporučená na základě PRT je často o 15 – 40 % nižší než standardní empirická dávka (1 mg protaminu/100 jednotek podaného heparinu).[12-15]

Přesnost

Reprodukovatelnost byla stanovena pomocí přípravku pro kontrolu kvality HEMACHRON pro PRT.

	Úroveň 1				Úroveň 2			
R-PRT200	Den 1	Den 2	Den 3	Celkem	Den 1	Den 2	Den 3	Celkem
N	3	3	3	9	3	3	3	9
Střední hodnota	138	135	141	138	360	360	362	360
Standardní odchylka	2,5	2,3	4,0	3,7	6,1	2,1	7,6	5,1
CV (%)	1.8	1,7	2,9	2,7	1,7	0,6	2,1	1,4
R-PRT200K								
N	3	3	3	9	3	3	3	9
Střední hodnota	131	138	139	136	313	317	321	317
Standardní odchylka	2,5	8,5	5,1	6,5	2,3	2,0	3,6	4,3
CV(%)	1.9	6,2	3,7	4,8	0,7	0,6	1,1	1,4
R-PRT400	Den 1	Den 2	Den 3	Celkem	Den 1	Den 2	Den 3	Celkem
N	3	3	3	9	3	3	3	9
Střední hodnota	154	158	140	151	405	412	401	406
Standardní odchylka	6,1	2,6	2,1	9,1	8,5	10,4	3,2	8,3
CV (%)	4.0	1,7	1,5	6,0	2,1	2,5	0,8	2,0
R-PRT400K								
N	3	3	3	9	3	3	3	9
Střední hodnota	141	142	155	146	336	340	333	336
Standardní odchylka	2,1	7,6	5,0	3,7	9,0	12,7	8,5	9,3
CV (%)	1,5	5,4	3,2	2,7	2,7	3,7	2,6	2,8

Výsledné dávkování při aktivaci kaolinem u pacientů, kteří podstoupili kardiologický chirurgický zákrok a byli léčeni aprotininem

Klinické údaje byly shromažďovány na dvou pracovištích po schválení příslušným zařízením. Výpočty dávek na každém pracovišti byly provedeny manuálně perfuzionistou který prováděl stanovení.

Účinnost dávek vypočtených na základě PRT je shrnuta v následující tabulce. Procento pacientů, jimž byla podána dávka vypočtená na základě testu PRT aktivovaného kaolinem, je uvedeno pod nadpisem „Dávkování dle doporučení".

Dávkování protaminu

Praco-viště	Počet Pacientů	Dávkování Dle Doporučení #	(%)	Cílový Act	Počet Pacientů, U Nichž Bylo Dosaženo Cíle #	(%)	Dávka Heparinu (x 1000IU) stř. hodn.± SD	Rozmezí
1	77	76	(99)	120	74	(97)	Nehlášeno	
2	42	39	(86)	Výchozí Hodnota	30	(84)	194,4 ± 56,3	95 – 420

Tyto údaje vyjadřují účinnost dávkování kaolinového systému v přítomnosti aprotininu. Ve studii populace se očekává široké rozmezí dávek v důsledku citlivosti jednotlivých pacientů na heparin, délky postupu a celkové dávky heparinu aplikované během celého výkonu.

Δοκιμασία απόκρισης στην πρωταμίνη (PRT)

Ένθετο συσκευασίας
Ελληνικά / Greek

ΧΡΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΠΡΟΟΡΙΖΕΤΑΙ

Η δοκιμασία PRT της Hemochron® έχει σχεδιαστεί για *in vitro* διαγνωστική αξιολόγηση της απόκρισης σε δόση πρωταμίνης. Οι δοκιμαστικοί σωλήνες Hemochron PRT200 (ροδακινί πώμα) και PRT400 (κόκκινο πώμα) συνιστώνται για χρήση σε επεμβατικές καρδιολογικές διαδικασίες για τις οποίες απαιτείται πρωταμίνη για την εξουδετέρωση της αντιπηκτικής δράσης της ηπαρίνης. Οι δοκιμασίες PRT με ενεργοποίηση καολίνη μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για ασθενείς στους οποίους χορηγείται απροτινίνη. Οι δοκιμασίες PRT200 και PRT400 θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν με τις καθιερωμένες διαδικαστικές οδηγίες της Hemochron για τα μοντέλα αναλυτή Hemochron 401, 801, 8000 και *Response*.

Για *in vitro* διαγνωστική χρήση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ

Η δόση θειικής πρωταμίνης που απαιτείται για την εξουδετέρωση της ηπαρίνης μετά από χειρουργική επέμβαση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (bypass) συνήθως βασίζεται σε αναλογία πρωταμίνης προς την ποσότητα ηπαρίνης που εγχέεται κατά την επέμβαση[1-3], ή στην τιτλοποίηση της πρωταμίνης.[3, 4] Έχουν αναπτυχθεί πρωτόκολλα για την εκτέλεση τιτλοποίησης της πρωταμίνης εξαιτίας της ανάγκης προσδιορισμού των δόσεων πρωταμίνης με μεγαλύτερη ακρίβεια από αυτή που προκύπτει με βάση αποκλειστικά εμπειρικούς παράγοντες.

Ο ακριβής προσδιορισμός της δόσης πρωταμίνης είναι ωφέλιμος εάν ληφθούν υπόψη οι γνωστές επιπλοκές που σχετίζονται με την υπερβολική ή την ανεπαρκή δόση πρωταμίνης.[5-8] Αν η δόση είναι πολύ μικρή, ενδέχεται να προκληθεί αιμορραγία σχετιζόμενη με την ηπαρίνη και να χρειαστεί πρόσθετη χορήγηση πρωταμίνης. Αν η δόση πρωταμίνης είναι υπερβολικά μεγάλη, ενδέχεται να παρουσιαστούν αυξημένες ενδείξεις τοξικότητας της πρωταμίνης. Εξίσου κλινικά σημαντική είναι η παρατήρηση ότι η ικανότητα της πρωταμίνης να εξουδετερώνει την ηπαρίνη διαφοροποιείται ανάλογα με τον κατασκευαστή και τον αριθμό παρτίδας.[9] Η διαχείριση της κατάστασης πήξης του ασθενούς που έχει υποστεί χειρουργική επέμβαση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (bypass) βελτιστοποιείται όταν ελέγχονται αυτές οι μεταβλητές της πρωταμίνης.

Σκοπός της τιτλοποίησης της πρωταμίνης είναι ο προσδιορισμός της ακριβούς δόσης πρωταμίνης που απαιτείται για την πλήρη εξουδετέρωση της ηπαρίνης στο αίμα για τον εκάστοτε ασθενή. Η τιτλοποίηση πρωταμίνης περιλαμβάνει την εκτέλεση δοκιμασίας χρόνου πήξης σε ηπαρινισμένο δείγμα αίματος στο οποίο έχει προστεθεί γνωστή ποσότητα πρωταμίνης. Η *in vitro* εξουδετέρωση της ηπαρίνης από την πρωταμίνη συσχετίζεται με τις in vivo δράσεις της πρωταμίνης.[10, 11]

Δοκιμασία απόκρισης στην πρωταμίνη (PRT)

Η δοκιμασία PRT μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με την ενέσιμη θειική πρωταμίνη που χορηγείται από το εκάστοτε νοσοκομειακό φαρμακείο. Σχετικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση του συστήματος RxDx εξασφαλίζει βέλτιστα αποτελέσματα και βελτιωμένες κλινικές εκβάσεις.[12, 13, 14]

Τα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η εκτέλεση της δοκιμασίας PRT με τον συγκεκριμένο τρόπο επιτρέπει την ακριβή πρόβλεψη της in vivo απόκρισης στην πρωταμίνη από μια *in vitro* δοκιμασία.[15]

Οι δοκιμασίες PRT200 και PRT400 είναι διαθέσιμες με ενεργοποιητή Celite® (διατομική γαία) ή καολίνη. Η δοκιμασία PRT με ενεργοποίηση Celite δεν προορίζεται για χρήση με τον αναστολέα της πρωτεάσης απροτινίνη (Trasylol®, Bayer Corporation), η οποία μπορεί να χορηγηθεί για μείωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας, ιδιαίτερα κατά τις χειρουργικές επεμβάσεις καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (bypass) και μπορεί να παρατείνει τη δοκιμασία PRT με ενεργοποίηση Celite. Ο καολίνης δεν επηρεάζεται από μέτριες δόσεις απροτινίνης. Η δοκιμασία PRT με ενεργοποίηση καολίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της απόκρισης σε δόση πρωταμίνης σε ασθενείς, ανεξάρτητα από το αν τους χορηγείται απροτινίνη.

Η δοκιμασία PRT εκτελείται με χρήση αναλυτών πήξης ολικού αίματος Hemochron (μοντέλα 401, 801, 8000 ή *Response*). Η δοκιμασία PRT περιέχει τα αντιδραστήρια που απαιτούνται για την εκτέλεση μιας δοκιμασίας ενεργοποιημένου χρόνου πήξης (ACT) καθώς και μια κατάλληλη συγκέντρωση πρωταμίνης. Η δοκιμασία PRT200 περιέχει 20 µg/mL πρωταμίνης, συγκέντρωση που αντιστοιχεί σε μια μέση δόση πρωταμίνης που απαιτείται για την εξουδετέρωση της ηπαρίνης στο τέλος της χειρουργικής επέμβασης παράκαμψης (bypass). Η δοκιμασία PRT400 περιέχει 40 µg/mL πρωταμίνης για χρήση σε περιπτώσεις για τις οποίες απαιτούνται μεγάλες ποσότητες ηπαρίνης.

Το 1975, οι Bull et al.[11] δημοσίευσαν τη μέθοδο καμπύλης απόκρισης δόσης, βασιζόμενη στο χρόνο ACT για το διαχωρισμό των δόσεων ηπαρίνης και πρωταμίνης. Μια μέθοδος τιτλοποίησης πρωταμίνης με χρήση του Hemochron για την αυτοματοποίηση της εκτέλεσης της δοκιμασίας ACT περιγράφηκε το 1983.[4] Η δοκιμασία PRT βασίζεται στην αρχή της καμπύλης απόκρισης δόσης. Δύο χιλιοστόλιτρα (2 mL) ολικού αίματος ασθενούς χρησιμοποιούνται για την εκτέλεση δοκιμασίας ACT κατάστασης και PRT που περιέχει 0,04 mg ή 0,08 mg (ανάλογα με τον τύπο σωλήνα) πρωταμίνης. Δημιουργείται μια καμπύλη απόκρισης στην πρωταμίνη για τον εκάστοτε ασθενή. Με χρήση αυτών των αποτελεσμάτων και των δεδομένων ασθενούς[16], προσδιορίζεται η δόση πρωταμίνης σε mg που απαιτείται για την εξουδετέρωση της ηπαρίνης στο αίμα. Η δόση έγχυσης υπολογίζεται αυτόματα από τον αναλυτή Hemochron *Response* (έκδοση λογισμικού 2.0 ή μεταγενέστερη) ή το μοντέλο 8000, ή χειροκίνητα με χρήση του παρεχόμενου φύλλου εργασίας.

Η εξουδετέρωση της ηπαρίνης μπορεί να επαληθευτεί μέσω της εκτέλεσης δοκιμασίας ACT και PDAO (πορτοκαλί πώμα). Δείτε το ένθετο της συσκευασίας PDAO για τις λεπτομέρειες αυτής της διαδικασίας.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ

Οι δοκιμαστικοί σωλήνες PRT της Hemochron προορίζονται για χρήση με φρέσκο ολικό αίμα. Οι δοκιμαστικοί σωλήνες περιέχουν λυοφιλιωμένο παρασκεύασμα θειικής πρωταμίνης με πρόσθετο ενεργοποιητή, σταθεροποιητές και ρυθμιστικά διαλύματα. Οι δοκιμαστικοί σωλήνες PRT200 και PRT400 παρέχονται με χρωματικά κωδικοποιημένα πώματα.

- Κάθε σωλήνας R-PRT200 (ροδακινί πώμα) περιέχει θειική πρωταμίνη (0,04 mg), διατομική γαία, σταθεροποιητές και ρυθμιστικά διαλύματα.
- Κάθε σωλήνας R-PRT200K (ροδακινί πώμα) περιέχει θειική πρωταμίνη (0,04 mg), καολίνη, σταθεροποιητές και ρυθμιστικά διαλύματα.
- Κάθε σωλήνας R-PRT400 (κόκκινο πώμα) περιέχει θειική πρωταμίνη (0,08 mg), διατομική γαία, σταθεροποιητές και ρυθμιστικά διαλύματα.
- Κάθε σωλήνας R-PRT400K (κόκκινο πώμα) περιέχει θειική πρωταμίνη (0,08 mg), καολίνη, σταθεροποιητές και ρυθμιστικά διαλύματα.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Τηρείτε τις γενικές προφυλάξεις σε κάθε περίπτωση.

1. Για τη μεταφορά του δείγματος αίματος θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί κατάλληλη βελόνη μεταφοράς για τη διάτρηση του πώματος.
2. Χρησιμοποιείτε πάντα τεχνική δύο χεριών για τη μεταφορά αίματος. Το ένα χέρι κρατά σταθερά το σωλήνα ενώ το άλλο χέρι διανέμει το δείγμα αίματος από τη σύριγγα.
3. Οι δοκιμαστικοί σωλήνες PRT κατασκευάζονται από γυαλί. Είναι πιθανό να σπάσουν ή να ραγίσουν σε περίπτωση εσφαλμένου χειρισμού. Αποφύγετε την πτώση ή τη ρίψη των σωλήνων.
4. Οι δοκιμαστικοί σωλήνες PRT περιέχουν ενεργοποιητή σωματιδίων (Celite ή καολίνη) καθώς και υλικό βιολογικής προέλευσης (θειική πρωταμίνη). Αποφύγετε την επαφή με το υλικό, τον ψεκασμό ή την κατάποσή του.
5. Όλοι οι χρησιμοποιημένοι δοκιμαστικοί σωλήνες που περιέχουν αίμα ανθρώπινης προέλευσης θα πρέπει να απορρίπτονται σε εγκεκριμένα δοχεία για βιολογικά επικίνδυνα απορρίμματα.
6. Μην αφαιρείτε τα πώματα για την παροχή δείγματος αίματος στο σωλήνα.

ΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ

Οι δοκιμαστικοί σωλήνες PRT της Hemochron θα πρέπει να φυλάσσονται σε ελεγχόμενη θερμοκρασία δωματίου (15 - 30°C). Οι σωλήνες PRT διατηρούνται σταθεροί μέχρι την αναγραφόμενη ημερομηνία λήξης. Αποφύγετε την παρατεταμένη έκθεση των κιτ PRT σε θερμοκρασίες άνω των 30°C.

ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Υλικά που παρέχονται

- Δοκιμαστικός σωλήνας PRT200 (ροδακινί πώμα, με ενεργοποίηση Celite ή καολίνη, κατά περίπτωση).
- Δοκιμαστικός σωλήνας PRT400 (κόκκινο πώμα, με ενεργοποίηση Celite ή καολίνη, κατά περίπτωση).
- Φύλλο εργασίας PRT (για χειροκίνητους υπολογισμούς, εάν απαιτούνται).

Υλικά που απαιτούνται

- Αναλυτής Hemochron *Response*, 8000, 801 ή δύο αναλυτές 401.
- Μη ηπαρινισμένες σύριγγες των 5 mL, χωρίς επίστρωση σιλικόνης για τη συλλογή δειγμάτων αίματος.
- Ευθεία βελόνη μεγέθους 20 gauge ή μεγαλύτερη για τη μεταφορά του δείγματος αίματος στον δοκιμαστικό σωλήνα.
- Δοκιμαστικός σωλήνας ACT: HRFTCA510 (μαύρο πώμα) ή HRFTK-ACT (χρυσό πώμα), κατά περίπτωση.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Θα πρέπει να ληφθεί κάθε προφύλαξη ώστε να χρησιμοποιηθεί η κατάλληλη τεχνική με τις σύριγγες προς αποφυγή τυχαίων διατρήσεων.

Για τη συλλογή αίματος, ακολουθήστε πιστά την κατάλληλη τεχνική (A ή B):

A. Ενδοσωματική γραμμή φλεβικού ή αρτηριακού αίματος. (Να μη ληφθεί αίμα από ηπαρινισμένη γραμμή πρόσβασης ή ενδοσωματικό μηχανισμό χορήγησης ηπαρίνης (hep-lock).)
   1. Διακόψτε τη στάγδην έγχυση υγρών, αν κρίνεται απαραίτητο.
   2. Χρησιμοποιώντας τεχνική δύο συριγγών, αντλήστε το δείγμα σε δύο σύριγγες των 5 mL και απορρίψτε την πρώτη σύριγγα.

B. Εξωσωματική γραμμή πρόσβασης αίματος.
   1. Εκπλύνετε την εξωσωματική γραμμή πρόσβασης αίματος αντλώντας και στη συνέχεια απορρίπτοντας 5 mL αίματος.
   2. Αντλήστε 5 mL ολικού αίματος σε σύριγγα των 5 mL.

ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ (QC)

Η τακτική δοκιμασία και παρακολούθηση ποιοτικού ελέγχου θα πρέπει να γίνεται στο πλαίσιο ενός ολοκληρωμένου προγράμματος διασφάλισης ποιότητας. Διατίθενται προϊόντα ποιοτικού ελέγχου για συστήματα πήξης ολικού αίματος Hemochron, τα οποία καθιστούν τον ποιοτικό έλεγχο ρουτίνας εύκολο και οικονομικά προσιτό.

Ημερήσιος ποιοτικός έλεγχος του αναλυτή

Οι αναλυτές Hemochron θα πρέπει να ελέγχονται σε δύο επίπεδα ποιοτικού ελέγχου κάθε 8 ώρες λειτουργίας. Για την επίτευξη του ημερήσιου ποιοτικού ελέγχου, διατίθενται σωλήνες ηλεκτρονικής επαλήθευσης του συστήματος (ESVT), οι οποίοι μπορούν να παρέχουν πολλαπλά επίπεδα (φυσιολογικού ή μη) ποιοτικού ελέγχου στον αναλυτή. Ένας σωλήνας επαλήθευσης θερμοκρασίας (TVT) παρέχεται επίσης για χρήση κάθε 6 μήνες ώστε να επαληθεύεται ότι ο αναλυτής διατηρεί την κατάλληλη θερμοκρασία 37°C ± 1°C. Τα όποια σφάλματα εντοπίζονται στο σύστημα ελέγχων θερμοκρασίας εμφανίζονται και στην οθόνη LCD του αναλυτή.

Ποιοτικός έλεγχος δοκιμαστικών σωλήνων Hemochron

Κάθε συσκευασία δοκιμαστικών σωλήνων Hemochron θα πρέπει να ελέγχεται τουλάχιστον μία φορά πριν από τη χρήση. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με χρήση του κατάλληλου υγρού ποιοτικού ελέγχου Hemochron. Το εύρος αποδεκτών τιμών απόδοσης για τους δοκιμαστικούς σωλήνες συμπεριλαμβάνεται με κάθε κιτ προϊόντων ποιοτικού ελέγχου Hemochron. Μετά την επαλήθευση κάθε μεμονωμένης συσκευασίας δοκιμαστικών σωλήνων, θα πρέπει να συμπληρωθεί ο πίνακας "Performance Verified" (Επαλήθευση απόδοσης) που παρέχεται στην πλαϊνή πλευρά κάθε συσκευασίας δοκιμαστικών σωλήνων. Η συγκεκριμένη συσκευασία είναι πλέον "IN CONTROL" και δεν απαιτείται επιπλέον ποιοτικός έλεγχος μέσω υγρού εκτός εάν παρουσιαστεί μεταβολή των κλινικών αποτελεσμάτων.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Εάν παραληφθούν πολλαπλές συσκευασίες στην ίδια αποστολή, συνιστάται ο έλεγχος κάθε συσκευασίας πριν από τη χρήση της.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΊΑ ΔΟΚΙΜΑΣΊΑΣ

Αν χρησιμοποιείτε τον αναλυτή Hemochron *Response* (έκδοση λογισμικού 2.0 ή μεταγενέστερη) ή το μοντέλο 8000, το λογισμικό του συστήματος θα καθορίσει την ποσότητα της δόσης πρωταμίνης με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμασίας PRT200 ή PRT400 και πληροφορίες που έχουν δοθεί από το χρήστη, καθώς και τα αποτελέσματα της δοκιμασίας ACT κατάστασης.

Αν χρησιμοποιείτε τον αναλυτή Hemochron *Response* (έκδοση λογισμικού προγενέστερη της 2.0), το μοντέλο 401, 801 και το φύλλο υπολογισμού PRT, χρησιμοποιήστε την παρακάτω οδηγία για τον καθορισμό του σωλήνα PRT που θα χρησιμοποιήσετε:

PRT 200 (Ροδακινί πώμα): Το εκτιμώμενο επίπεδο ηπαρίνης στο αίμα του ασθενούς κατά την αντιστροφή είναι λιγότερο από 6,5 μονάδες/mL.

PRT 400 (Κόκκινο πώμα): Το εκτιμώμενο επίπεδο ηπαρίνης στο αίμα του ασθενούς κατά την αντιστροφή είναι μεγαλύτερο από ή ίσο με 6,5 μονάδες/mL.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Ενώ η συγκεκριμένη οδηγία είναι κατάλληλη για τους περισσότερους ασθενείς, σε περιπτώσεις υπολογισμού υπερβολικών δόσεων, η επανάληψη της δοκιμασίας με τον εναλλακτικό σωλήνα ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα μια πιο ακριβή εκτίμηση της δόσης.

Αν χρησιμοποιείτε δοκιμασίες PRT με ενεργοποίηση Celite, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί δοκιμαστικός σωλήνας HRFTCA510 ACT (μαύρο πώμα). Αν χρησιμοποιείτε δοκιμασίες PRT με ενεργοποίηση καολίνη, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί δοκιμαστικός σωλήνας HRFTK-ACT (χρυσό πώμα).

Προτεινόμενο πρωτόκολλο

1. Πριν από την εξουδετέρωση ηπαρίνης του ασθενούς, λάβετε το αποτέλεσμα της δοκιμασίας ACT αναφοράς.
2. Αφού αρχίσει η αναθέρμανση του ασθενούς, εκτελέστε ταυτόχρονα μια δοκιμασία PRT και μια δοκιμασία ACT κατάστασης. Από τη σύριγγα συλλογής, διανείμετε ακριβώς 2,0 mL αίματος στον δοκιμαστικό σωλήνα PRT. Ταυτόχρονα, πιέστε το κουμπί START (Έναρξη) τηςου κατάλληλης ου υποδοχής του αναλυτή Hemochron.
3. Ανακινήστε αμέσως τον δοκιμαστικό σωλήνα με δύναμη , αναστρέφοντας τον δέκα φορές.
4. Τοποθετήστε τον δοκιμαστικό σωλήνα PRT στην κατάλληλη υποδοχή του αναλυτή. Περιστρέψτε γρήγορα το σωλήνα δεξιόστροφα. Για πρόσθετες πληροφορίες, δείτε το κατάλληλο εγχειρίδιο χρήσης του αντίστοιχου αναλυτή.
5. Από την ίδια σύριγγα συλλογής, διανείμετε ακριβώς 2,0 mL αίματος στο σωλήνα ACT. Ταυτόχρονα, πιέστε το κουμπί START (Έναρξη) της κατάλληλης υποδοχής του αναλυτή Hemochron.
6. Ανακινήστε αμέσως τον δοκιμαστικό σωλήνα με δύναμη , αναστρέφοντάς τον δέκα φορές.
7. Τοποθετήστε τον δοκιμαστικό σωλήνα ACT στην κατάλληλη υποδοχή του αναλυτή Hemochron. Περιστρέψτε γρήγορα το σωλήνα δεξιόστροφα. Για πρόσθετες πληροφορίες, δείτε το κατάλληλο εγχειρίδιο χρήσης του αντίστοιχου αναλυτή.
8. Όταν ακούσετε την ηχητική ένδειξη, καταγράψτε το αποτέλεσμα της δοκιμασίας.
9. Προσδιορίστε τη δόση έγχυσης πρωταμίνης. Δείτε την παρακάτω ενότητα "Υπολογισμοί δόσεων".

Υπολογισμοί δόσεων

Αν χρησιμοποιείτε τον αναλυτή Hemochron *Response* (έκδοση λογισμικού 2.0 ή μεταγενέστερη), ανατρέξτε στο Εγχειρίδιο χρήσης του αναλυτή Hemochron *Response* RxDx για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη χρήση αυτού του αυτοματοποιημένου συστήματος υπολογισμού. Αν χρησιμοποιείτε τον αναλυτή Hemochron 8000, ακολουθήστε τις οδηγίες στο εγχειρίδιο χρήσης αυτού του οργάνου. Αν χρησιμοποιείτε τον αναλυτή Hemochron *Response* με εκδόσεις λογισμικού προγενέστερες της 2.0, το μοντέλο Hemochron 401 ή 801, ακολουθήστε τις οδηγίες στο φύλλο εργασίας PRT που συνοδεύει το συγκεκριμένο κιτ για να υπολογίσετε τη δόση πρωταμίνης.

Υπολογισμός ηπαρίνης στο αίμα εντός διαδικασίας

Αυτός ο υπολογισμός μπορεί να γίνει με χρήση του αναλυτή Hemochron *Response* (έκδοση λογισμικού 2.0 ή μεταγενέστερη) ή το μοντέλο 8000. Εκτελέστε μια δοκιμασία PRT και μια δοκιμασία ACT κατάστασης. Όπως και με οποιαδήποτε άλλη *in vitro* διαδικασία δοκιμασίας, τα αποτελέσματα της δοκιμασίας PRT δεν θα πρέπει σε καμία περίπτωση να αντικαθιστούν την κλινική κρίση του θεράποντος ιατρού.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

1. Η ακρίβεια της πρόβλεψης δόσης πρωταμίνης εξαρτάται από την ακρίβεια του υπολογισμένου όγκου αίματος του ασθενούς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι μεταβολές όγκου του αίματος κατά τη χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι δραματικές λόγω υπερβολικής ενδοφλέβιας έγχυσης υγρού, απώλειας ούρων, απώλειας αίματος και μετάγγισης συστατικών του αίματος. Όπως συμβαίνει με οποιοδήποτε φάρμακο που χορηγείται με έγχυση, ο χρήστης πρέπει να έχει επίγνωση αυτών των μεταβολών καθώς ενδέχεται να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της έγχυσης πρωταμίνης.
2. Η χρήση πρόσθετης ηπαρίνης ή ηπαρινισμένων προϊόντων αίματος (δηλ., ανακτημένων ερυθρών αιμοσφαιρίων από το εξωσωματικό σύστημα) μετά την εκτέλεση της δοκιμασίας PRT αναιρεί τα αποτελέσματα της δοκιμασίας και την πρόβλεψη πρωταμίνης. Σε αυτή την περίπτωση, η δοκιμασία PRT θα πρέπει να επαναληφθεί ώστε να αντανακλά τις πρόσθετες απαιτήσεις πρωταμίνης. Ο ασθενής μετά την εγχείρηση θα πρέπει να παρακολουθείται με τα ACT και PDAO προκειμένου να καθοριστεί εάν υπάρχει ανάγκη έγχυσης πρόσθετης πρωταμίνης σε αντιστάθμιση λανθάνουσας επίδρασης της ηπαρίνης, η οποία ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα νέα αύξηση της ηπαρίνης.[17] Σε περίπτωση που η προσθήκη πρωταμίνης δεν αποκαταστήσει το χρόνο ACT αναφοράς, τότε υπάρχει υποψία επίκτητης διαταραχής της πήξης του αίματος. Η εκτέλεση μιας δοκιμασίας ACT και PDAO θα καταδείξει την παρουσία ή απουσία ηπαρίνης, και θα επιβεβαιώσει εάν η χορήγηση πρόσθετης πρωταμίνης μπορεί να συμβάλει στην αποκατάσταση του χρόνου ACT αναφοράς.
3. Εάν ο ασθενής είναι ανθεκτικός στην ηπαρίνη, απαιτούνται μεγάλες ποσότητες ηπαρίνης για να παραταθεί ο χρόνος ACT. Είναι πιθανό, σε περίπτωση που οι συγκεντρώσεις ηπαρίνης είναι εξαιρετικά υψηλές, η γραφική απεικόνιση της δοκιμασίας ACT κατάστασης και της δοκιμασίας PRT για τον προσδιορισμό της απόκρισης στην πρωταμίνη να έχει ως αποτέλεσμα μια "επίπεδη καμπύλη". Αν συμβεί αυτό, ένα μήνυμα "Out of Range" (Εκτός εύρους τιμών) θα εμφανιστεί στον αναλυτή Hemochron μοντέλο 8000, ενώ δεν θα εμφανίζεται συνιστώμενη δόση για τη δοκιμασία PRT. Σε τέτοιες περιπτώσεις συνιστάται μια προκαταρκτική, συντηρητική εμπειρική δόση πρωταμίνης. Μετά την εξουδετέρωση ενός ποσοστού της ηπαρίνης με μια αρχική δόση, μπορείτε να επαναλάβετε τη δοκιμασία PRT και τη δοκιμασία ACT κατάστασης προκειμένου να υπολογίσετε την κατάλληλη δόση που θα εξουδετερώσει αποτελεσματικά την υπολειπόμενη ηπαρίνη στο αίμα.
4. Για τους ασθενείς στους οποίους χορηγείται απροτινίνη θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν μόνο σωλήνες με ενεργοποίηση καολίνη (R-PRT200K ή R-PRT400K). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με χρήση άλλων αντι-ινωδολυτικών παραγόντων.
5. Αναλύσεις *in vitro* μαρτυρούν μια αύξηση της προβλεπόμενης δόσης PRT σε συγκεντρώσεις απροτινίνης άνω των 500 KIU/mL αίματος όταν χρησιμοποιείται το σύστημα ενεργοποίησης καολίνη.[15]
6. Τα αποτελέσματα δοκιμασιών τα οποία δεν συμφωνούν με τις αναμενόμενες τιμές θα πρέπει να επαληθευτούν και στη συνέχεια να αξιολογηθούν με τη βοήθεια εναλλακτικών διαγνωστικών μέσων.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΔΟΣΗΣ

Το αποτέλεσμα της δοκιμασίας PRT αποτελεί μια ένδειξη του επιπέδου ηπαρίνης στο αίμα για τον εκάστοτε ασθενή. Οι χαμηλότερες τιμές PRT υποδεικνύουν την ανάγκη για λιγότερη πρωταμίνη προκειμένου να εξουδετερωθεί η ηπαρίνη στη ροή αίματος του ασθενούς. Δημοσιευμένες κλινικές αναφορές έχουν αποδείξει ότι η συνιστώμενη δόση πρωταμίνης σε δοκιμασία PRT είναι συχνά κατά 15-40% χαμηλότερη από μια τυπική, εμπειρική δόση (1 mg πρωταμίνης/100 μονάδες χορηγηθείσας ηπαρίνης).[12-15]

Επαναληψιμότητα

Η αναπαραγωγιμότητα προσδιορίστηκε με χρήση του προϊόντος ποιοτικού ελέγχου Hemochron για PRT.

	Επίπεδο 1				Επίπεδο 2			
R-PRT200	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Συνδυασμός	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Συνδυασμός
N	3	3	3	9	3	3	3	9
Μέση τιμή	138	135	141	138	360	360	362	360
Τυπική απόκλιση	2,5	2,3	4,0	3,7	6,1	2,1	7,6	5,1
Συντελεστής μεταβλητότητας (CV%)	1,8	1,7	2,9	2,7	1,7	0,6	2,1	1,4
R-PRT200K								
N	3	3	3	9	3	3	3	9
Μέση τιμή	131	138	139	136	313	317	321	317
Τυπική απόκλιση	2,5	8,5	5,1	6,5	2,3	2,0	3,6	4,3
Συντελεστής μεταβλητότητας (CV%)	1,9	6,2	3,7	4,8	0,7	0,6	1,1	1,4
R-PRT400	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Συνδυασμός	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Συνδυασμός
N	3	3	3	9	3	3	3	9
Μέση τιμή	154	158	140	151	405	412	401	406
Τυπική απόκλιση	6,1	2,6	2,1	9,1	8,5	10,4	3,2	8,3
Συντελεστής μεταβλητότητας (CV%)	4,0	1,7	1,5	6,0	2,1	2,5	0,8	2,0
R-PRT400K								
N	3	3	3	9	3	3	3	9
Μέση τιμή	141	142	155	146	336	340	333	336
Τυπική απόκλιση	2,1	7,6	5,0	3,7	9,0	12,7	8,5	9,3
Συντελεστής μεταβλητότητας (CV%)	1,5	5,4	3,2	2,7	2,7	3,7	2,6	2,8

Αποτελέσματα προσδιορισμού δόσης με ενεργοποίηση καολίνη σε καρδιοχειρουργημένους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με απροτινίνη

Τα κλινικά δεδομένα συλλέχθηκαν σε δύο εργαστήρια μετά από έγκριση του ιδρύματος. Οι υπολογισμοί για τον προσδιορισμό των δόσεων σε κάθε εργαστήριο πραγματοποιήθηκαν χειροκίνητα από τον υπεύθυνο διεξαγωγής των δοκιμασιών.

Η αποτελεσματικότητα των προβλεπόμενων δόσεων PRT συνοψίζεται στον παρακάτω πίνακα. Το ποσοστό ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε η δόση όπως προσδιορίστηκε από τις δοκιμασίες PRT με ενεργοποίηση καολίνη εμφανίζεται κάτω από την επικεφαλίδα "Χορήγηση προτεινόμενης δόσης".

Προσδιορισμός δόσης πρωταμίνης

Εργαστήριο	Αρ. ασθενών	Χορήγηση προτεινόμενης δόσης #	(%)	Επιθυμητό επίπεδο ACT	Ασθενείς που πλησίασαν το στόχο #	(%)	Δόση ηπαρίνης (x 1000IU) μέση τιμή ± ΤΑ	Εύρος τιμών
1	77	76	(99)	120	74	(97)	Δεν αναφέρθηκε	
2	42	39	(86)	Επίπεδο αναφοράς	30	(84)	194,4 ± 56,3	95 – 420

Τα δεδομένα αυτά αντανακλούν την αποτελεσματικότητα προσδιορισμού δόσεων του συστήματος με ενεργοποίηση καολίνη παρουσία απροτινίνης. Αυξημένο εύρος τιμών αναμένεται σε μια μελέτη πληθυσμού λόγω της ευαισθησίας του εκάστοτε ασθενούς στην ηπαρίνη, της διάρκειας της διαδικασίας και της συνολικής δόσης ηπαρίνης που χορηγείται σε όλη τη διάρκεια της διαδικασίας.

Тест ответа протамина

Package Insert
Russian

ПРЕДУСМОТРЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
Аппарат Hemochron PRT предназначен для диагностики in vitro в целях оценки зависимости доза-эффект протамина. Пробирки Hemochron PRT200 с персиковой крышкой и PRT400 с красной крышкой рекомендуются для применения в инвазивных кардиологических процедурах, требующих применения протамина для нейтрализации гепариновой антикоагуляции. Каолин-активированные тесты PRT также предусматривают применение для пациентов, принимающих апротинин. PRT200 и PRT400 необходимо применять в соответствии с методическими указаниями Hemochron с моделями Hemochron 401, 801, 8000 и Response.

Для диагностики in vitro / для профессионального применения / только по предписанию врача

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ С ПОЯСНЕНИЯМИ
Доза сульфата протамина, требуемая для нейтрализации гепарина после операции сердечно-легочного шунтирования, как правило, основана на отношении протамина к количеству гепарина, веденному в ходе операции1-3, или на титровании протамина.3, 4 В связи с необходимостью более точного определения доз протамина, чем на основании исключительно эмпирических соображений, были разработаны протоколы для выполнения титрования протамина.

Точное определение дозы протамина представляет собой преимущество ввиду известных осложнений, связанных с избытком или недостатком протамина.5-8 Слишком низкая доза может привести к обусловленному гепарином кровотечению и необходимости в дополнительном введении протамина. Избыточно высокая доза протамина может повлечь за собой повышенные проявления токсичности протамина. Равную клиническую значимость представляет наблюдение, согласно которому мощность нейтрализации гепарина существенно варьируется для протамина различных производителей и из различных партий.9 Управление состоянием коагуляции пациента при выполнении операции сердечно-легочного шунтирования оптимизируется при регулировании этих переменных показателей протамина.

Цель титрования протамина заключается в определении точной дозы протамина, требуемой для полной нейтрализации циркуляции гепарина в организме любого конкретного пациента. Титрование протамина включает определение времени свертывания на гепаринизированном образце крови, к которому добавляется известное количество протамина. Нейтрализация гепарина in vitro протамином коррелирует с действием протамина in vivo.10, 11

Тест ответа протамина

Тест ответа протамина PRT можно применять в сочетании с инъекционным сульфатом протамина, поставляемым определенной больничной аптекой. Исследования показали, что применение системы RxDx обеспечивает достижение оптимальных результатов и улучшение клинических исходов.12, 13, 14

Данные показывают, что применение PRT таким образом обеспечивает точное прогнозирование ответа in vivo на протамин на основании анализа in vitro.15

Тесты PRT200 и PRT400 доступны в исполнении с активаторами целитом (диатомитом) или каолином. Целит-активированный тест PRT не предназначен для применения с ингибитором протеазы апротинином (трасилол, Bayer Corporation), который может применяться для снижения послеоперационного кровотечения, особенно при выполнении операции сердечно-легочного шунтирования, и может продлевать целит-активированный PRT. На каолин умеренные дозы апротинина влияния не оказывают. Каолин-активированный PRT можно применять для оценки зависимости доза-эффект протамина как у принимающих, так и у не принимающих апротинин пациентов.

PRT выполняется с применением анализатора коагуляции цельной крови Hemochron моделей 401, 801, 8000 или Response. PRT содержит реактивы, требуемые для выполнения теста активированного времени свертывания (ABC), и протамин в соответствующей концентрации. PRT200 содержит 20 мкг/мл протамина – эта концентрация соответствует средней дозе протамина, необходимой для нейтрализации гепарина в конце операции шунтирования. PRT400 содержит 40 мкг/мл протамина для применения в случаях, требующих больших количеств гепарина.

В 1975 г. Булл и соавт.11 опубликовали метод зависимости доза-эффект, основанный на ABC, для индивидуального подбора доз гепарина и протамина. Метод титрования протамина с применением аппарата Hemochron для автоматизации ABC был описан в 1983 г.4 PRT основан на принципе зависимости доза-эффект. Два миллилитра (2 мл) цельной крови пациента применяются для определения состояния ABC и теста PRT с содержанием 0,04 мг или 0,08 мг (в зависимости от типа пробирки) протамина. Для каждого пациента выполняется построение кривой доза-эффект протамина. На основании этих результатов и данных пациента16 определяется дозировка протамина в мг, необходимая для нейтрализации гепарина в крови. Расчет дозы вливания может осуществляться автоматически с применением Hemochron Response (программное обеспечение версии 2.0 или выше) или 8000 либо вручную с использованием предоставленной таблицы.

Нейтрализацию гепарина можно проверить путем выполнения ABC-теста и анализа дозы протамина PDAO (с оранжевой крышкой). См. подробные сведения об этой процедуре в листке-вкладыше в упаковку PDAO.

РЕАКТИВЫ
Пробирки Hemochron PRT предназначены для применения со свежей цельной кровью. Пробирки содержат лиофилизированный препарат сульфата протамина с добавленным активатором, стабилизаторами и буферами. Пробирки PRT200 и PRT400 оснащены пробками с цветовым кодированием.

- Каждая пробирка R-PRT200 (с персиковой крышкой) содержит сульфат протамина (0,04 мг), диатомит, стабилизаторы и буферы.
- Каждая пробирка R-PRT200K (с персиковой крышкой) содержит сульфат протамина (0,04 мг), каолин, стабилизаторы и буферы.
- Каждая пробирка R-PRT400 (с красной крышкой) содержит сульфат протамина (0,08 мг), диатомит, стабилизаторы и буферы.
- Каждая пробирка R-PRT400K (с красной крышкой) содержит сульфат протамина (0,08 мг), каолин, стабилизаторы и буферы.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЗДЕЛИЯ
ПРИМЕЧАНИЕ: Постоянно соблюдайте универсальные меры безопасности.
1. Перенос образца крови необходимо осуществлять с применением подходящей иглы-переходника для прокалывания пробки.
2. Всегда пользуйтесь двумя руками для переноса крови. Одной рукой крепко удерживайте пробирку, а другой рукой добавляйте образец крови из шприца.
3. Пробирки PRT изготовлены из стекла. При неправильном обращении они могут разбиться или треснуть. Пробирки нельзя ронять и бросать.
4. Пробирки PRT содержат определенный активатор (целит или каолин), а также материал биологического происхождения (сульфат протамина). Не допускайте контакта материала с кожей, распыления или проглатывания.
5. Все использованные пробирки, содержащие человеческую кровь, подлежат утилизации в утвержденных контейнерах для биологически опасных отходов.
6. Не извлекайте пробки для помещения образца крови в пробирку.

ХРАНЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ
Пробирки Hemochron PRT необходимо хранить при регулируемой комнатной температуре (15-30°C). Пробирки PRT сохраняют стабильность до указанной даты истечения срока годности. Следует избегать продолжительного воздействия на наборы PRT температур выше 30°C.

СБОР И ОБРАЩЕНИЕ С ОБРАЗЦАМИ
Материалы в комплекте
- Пробирка PRT200 (с персиковой крышкой; целит- или каолин-активированная соответственно).
- Пробирка PRT400 (с красной крышкой; целит- или каолин-активированная соответственно).
- Таблица PRT (для ручных расчетов в случае необходимости).

Требуемые материалы
- Hemochron Response, 8000, 801 или два 401.
- Несиликонизированные, негепаринизированные шприцы объемом 5 мл для взятия образцов крови.
- Прямая игла калибра 20 или больше для переноса образцов крови в пробирку.
- ABC-пробирка: HRFTCA510 (с черной крышкой) или HRFTK-ACT (с золотой крышкой) в соответствующих случаях.

ВНИМАНИЕ. Необходимо принять все предусмотренные меры предосторожности при обращении со шприцами для исключения случайных уколов иглой.

Для взятия крови необходимо использовать соответствующий метод (A или B):
- A. Постоянный внутривенный или внутриартериальный катетер. (Не допускается взятие крови из гепаринизированного катетера или постоянного гепаринового замка.)
  1. При необходимости остановите капание жидкости.
  2. С применением двух шприцев возьмите кровь в два шприца объемом 5 мл и утилизируйте первый шприц.
- B. Порт экстракорпоральной кровопроводящей магистрали.
  1. Выполните промывку экстракорпоральной кровопроводящей магистрали путем взятия и утилизации 5 мл крови.
  2. Возьмите 5 мл цельной крови в шприц объемом 5 мл.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА (КК)
В комплексную программу обеспечения качества должны быть включены типовые испытания и отслеживание контроля качества. Для удобства и доступности типового КК доступны специальные изделия для контроля качества системы анализа коагуляции цельной крови Hemochron.

Ежедневный КК прибора

Приборы Hemochron подлежат контролю качества на двух уровнях через каждые 8 часов эксплуатации. Для поддержки в осуществлении ежедневного КК предусмотрены поверочные пробирки для электронной системы и возможность проведения на аппарате проверок контроля качества для различных уровней (нормального и с отклонениями). Также предусмотрена пробирка для поверки температуры, которая применяется раз в 6 месяцев для подтверждения, что прибор обеспечивает поддержание надлежащей температуры 37°C ± 1°C. Любые ошибки, выявленные в системе регулирования температуры, также отображаются на ЖК-экране прибора.

КК пробирок Hemochron

Для каждой коробки пробирок Hemochron требуется выполнение валидации по крайней мере один раз перед применением. Для этого применяется соответствующий контроль качества жидкости Hemochron. Допустимые диапазоны эксплуатационных характеристик для пробирок включены в каждый набор изделий для контроля качества Hemochron. После подтверждения соответствия каждой отдельной коробки пробирок на боковой панели каждой коробки пробирок наклеивается таблица «Характеристики проверены», которая должна быть заполнена. Эта коробка «СООТВЕТСТВУЕТ НОРМАМ» и не требует дальнейшего контроля качества жидкости до выявления изменений в клинических результатах.

ПРИМЕЧАНИЕ: При приеме нескольких коробок в рамках одной поставки рекомендуется валидация каждой коробки перед применением.

ПРОЦЕДУРА ИСПЫТАНИЙ
При применении Hemochron Response (программное обеспечение версии 2.0 или выше) или 8000 системное ПО выполняет расчет дозы протамина на основании результатов тестов PRT200 или PRT400 и информации, предоставленной пользователем, в сочетании с исходными результатами ABC.

При применении Hemochron Response (программное обеспечение версии ниже 2.0), 401, 801 и расчетной таблицы PRT руководствуйтесь следующими инструкциями для определения необходимой пробирки PRT:

PRT 200 (с персиковой крышкой): Расчетный уровень гепарина в крови пациента на момент нейтрализации ниже 6,5 ед/мл.

PRT 400 (с красной крышкой): - Расчетный уровень гепарина в крови пациента на момент нейтрализации выше или равен 6,5 ед/мл.

ПРИМЕЧАНИЕ: Эти инструкции подходят для большинства пациентов, но в случаях избыточных доз повторное тестирование с применением второй пробирки может обеспечить более точную оценку дозы.

При применении целит-активированных PRT следует использовать ABC-пробирку HRFTCA510 (с черной крышкой). При применении каолин-активированных PRT следует использовать пробирку HRFTK-ACT (с золотистой крышкой).

Рекомендуемый протокол
1. Перед нейтрализацией гепарина у пациента необходимо получить исходное ABC.
2. После начала согревания пациента одновременной выполните тест PRT и определите состояние ABC. Из шприца для взятия крови введите точно 2,0 мл крови в пробирку PRT. Одновременно с этим нажмите кнопку START (ПУСК) соответствующей тест-лунки Hemochron.
3. Немедленно десять раз энергично встряхните пробирку для полного перемешивания.
4. Вставьте пробирку PRT в соответствующую тест-лунку. Быстро вращайте пробирку по часовой стрелке. См. дополнительные сведения в соответствующем руководстве по эксплуатации прибора.
5. Из того же шприца для взятия крови введите точно 2,0 мл крови в ABC-пробирку. Одновременно с этим нажмите кнопку START (ПУСК) соответствующей тест-лунки Hemochron.
6. Немедленно десять раз энергично встряхните пробирку для полного перемешивания.
7. Вставьте ABC-пробирку в соответствующую тест-лунку Hemochron. Быстро вращайте пробирку по часовой стрелке. См. дополнительные сведения в соответствующем руководстве по эксплуатации прибора.
8. После сигнала зафиксируйте результат теста.
9. Определите дозу вливания протамина. См. расчеты дозы ниже.

Расчеты дозы

При применении Hemochron Response (программное обеспечение версии 2.0 или выше) см. руководство по эксплуатации Hemochron Response RxDx для ознакомления с подробными инструкциями по применению этой автоматизированной системы расчета. При применении Hemochron 8000 соблюдайте инструкции, приведенные в руководстве по эксплуатации этого прибора. При применении Hemochron Response с программным обеспечением версий ниже 2.0, Hemochron 401 или 801 для расчета дозы протамина используйте предоставленную в комплекте с набором таблицу PRT.

Интраоперационный расчет гепарина в крови

Он может быть выполнен с применением Hemochron Response (программное обеспечение версии 2.0 или выше) или 8000. Выполните тест PRT и определение состояния ABC. Как и в отношении любой другой методики диагностики in vitro, результаты PRT никогда не должны заменять собой клиническую оценку лечащего врача.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ
1. Точность прогнозирования дозы протамина зависит от точности расчета объема крови пациента. В некоторых случаях возможны значительные изменения объема крови в ходе операции в связи с избыточным внутривенным вливанием, потерей мочи, потерей крови и переливанием компонентов крови. При вливании любых лекарственных средств пользователь должен учитывать эти изменения в связи с их потенциальным влиянием на эффективность вливания протамина.
2. Применение дополнительного гепарина или гепаринизированных препаратов крови (т.е. собственных эритроцитов из экстракорпоральной системы) после выполнения анализа PRT аннулирует результаты теста и прогнозирования дозы протамина. При данных обстоятельствах анализ PRT необходимо повторить для отражения дополнительных потребностей в протамине. Для пациентов после операции требуется контроль с применением ABC и PDAO в целях определения необходимости в дополнительном вливании протамина для компенсации латентного действия гепарина, которое потенциально может повлечь за собой эффект гепаринового рикошета.17 Если при добавлении протамина не удается восстановить исходное ABC, это может быть связано с приобретенной коагулопатией. Выполнение тестов ABC и PDAO демонстрируют наличие или отсутствие гепарина и подтверждает восстановление исходного ABC при введении дополнительного протамина.
3. Для продления ABC резистентного к гепарину пациента требуется большее количество гепарина. Существует возможность того, что при избыточно высоких концентрациях гепарина построение кривой состояния ABC и PRT для определения эффекта протамина приведет к пологой кривой. В этом случае Hemochron модели 8000 отображает сообщение «Out of Range» («Недопустимое значение»), и рекомендуемая доза для PRT не отображается. При таких обстоятельствах рекомендуется применять предварительно определенную консервативную эмпирическую дозу протамина. После нейтрализации определенного процента гепарина с применением начальной дозы можно повторить тесты PRT и состояния ABC для расчета соответствующей дозы для эффективной нейтрализации остаточного гепарина в крови.
4. Для пациентов, принимающих апротинин, необходимо использовать только каолин-активированные пробирки (R-PRT200K или R-PRT400K). Исследования с применением других антифибринолитических средств не выполнялись.
5. Анализы In vitro показали повышение прогнозируемой дозы PRT при концентрациях апротинина, превышающих 500 кМЕ/мл крови, при применении каолин-активированной системы.15
6. Результаты тестов, которые не согласуются с ожидаемыми значениями, подлежат проверке и последующей оценке с применением альтернативных средств диагностики.

ЭКСПЛУАТАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
Результат PRT является показанием уровня гепарина в крови отдельного пациента. Более низкие значения PRT указывают на необходимость в меньшем количестве протамина для нейтрализации гепарина в кровообращении пациента. Опубликованные клинические отчеты показали, что доза протамина, рекомендованная на основе PRT, зачастую на 15-40% ниже стандартной эмпирической дозы (1 мг протамина/100 единиц введенного гепарина).12-15

Воспроизводимость

Воспроизводимость определяли с применением контроля качества Hemochron для PRT.

	Уровень 1				Уровень 2			
R-PRT200	1 сутки	2 сутки	3 сутки	Объеди-ненное	1 сутки	2 сутки	3 сутки	Объеди-ненное
N	3	3	3	9	3	3	3	9
Среднее значение	138	135	141	138	360	360	362	360
Станд. откл.	2,5	2,3	4,0	3,7	6,1	2,1	7,6	5,1
КВ, %	1,8	1,7	2,9	2,7	1,7	0,6	2,1	1,4
R-PRT200K								
N	3	3	3	9	3	3	3	9
Среднее значение	131	138	139	136	313	317	321	317
Станд. откл.	2,5	8,5	5,1	6,5	2,3	2,0	3,6	4,3
КВ, %	1,9	6,2	3,7	4,8	0,7	0,6	1,1	1,4

Результаты каолин-активированных тестов доз у пациентов с операциями на сердце, получающих лечение апротинином

Сбор клинических данных выполняли в двух центрах после утверждения организаций. Расчеты доз в каждом центре выполнял вручную перфузиолог, проводящий анализы.

Эффективность прогнозируемых доз PRT показана в таблице ниже. Процент пациентов, получавших дозу, количественно определенную с применением каолин-активированных тестов PRT, приведен под заголовком «Введение рекомендуемой дозы».

Дозировка протамина

Центр	Кол. пациентов	Введение рекомендуемой дозы Кол.	(%)	Заданное ABC	Процент достижения заданного значения Кол.	(%)	Доза гепарина (x 1000 МЕ) среднее значение ± диапазон CO
1	77	76	(99)	120	74	(97)	Nem tapasztalt
2	42	39	(86)	Alapérték	30	(84)	194,4 ± 56,3 95 – 420

Эти данные демонстрируют эффект дозировки каолина на фоне приема апротинина. В популяционном исследовании ожидается широкий диапазон дозировки ввиду индивидуальной чувствительности к гепарину у пациентов, продолжительности процедуры и суммарной дозы гепарина, получаемой во время каждой процедуры.

Test de răspuns protaminază

Package Insert
Romanian

DOMENIU DE UTILIZARE
Hemochron® PRT este proiectat în scopul evaluării Răspunsului dozei de protaminază în cadrul diagnosticării in vitro. Eprubetele Hemochron PRT200 cu dop de culoarea piersicii și PRT400 cu dop roșu sunt recomandate privind utilizarea în procedurile cardiologice invazive ce necesită protaminază pentru a neutraliza anticoagularea heparinei. De asemenea, probele PRT activate cu caolin pot fi utilizate în cazul pacienților cărora li se administrează aprotinină. PRT200 și PRT400 trebuie utilizate conform cu liniile directoare procedurale Hemochron cu modelele Hemochron 401, 801, 8000 și Răspunsul.

Pentru utilizarea diagnosticării in vitro/Doar pentru uz profesional/Rx

REZUMAT ȘI EXPLICAȚIE
Doza de sulfat de protaminază necesară pentru a neutraliza heparina după o intervenție chirurgicală de bypass cardiopulmonar se bazează, în mod obișnuit, pe un raport de protaminază în cantitatea de heparină infuzată în timpul procedurii1-3 sau la titrarea protaminazei.3, 4 Protocoalele privind efectuarea titrării protaminazei au fost emise din cauza necesității de a determina dozajele de protaminază mai precis decât cum ar rezulta doar pe baza considerațiilor empirice.

Determinarea precisă a dozei de protaminază este avantajoasă în legătură cu complicațiile cunoscute, asociate protaminazei în exces sau insuficiente.5-8 O doză prea mică poate rezulta în sângerări asociate heparinei și este posibil să fie nevoie de protaminază suplimentară. O doză prea mare de protaminază poate avea drept rezultat o dovadă sporită privind toxicitatea protaminazei. Observația conform căreia capacitatea protaminazei de neutralizare a heparinei variază în funcție de fabricant și numărul de lot are aceeași importanță clinică.9 Gestionarea stării de coagulare a pacientului care a suferit o intervenție chirurgicală de bypass cardiopulmonar este optimizată atunci când aceste variabile de protaminază sunt controlate.

Scopul titrării protaminazei este cel de a determina doza exactă de protaminază necesară pentru a neutraliza complet heparina circulantă la orice pacient dat. Titrarea protaminazei implică aplicarea unui timp de coagulare asupra unei probe de sânge heparinizate la care s-a adăugat o cantitate cunoscută de protaminază. Neutralizarea heparinei cu protaminază in vitro are legătură cu efectele in vivo ale protaminazei.10, 11

Test de răspuns protaminază

PRT poate fi rulat împreună cu sulfatul de protaminază injectabil, furnizat de farmacia individuală a spitalului. Studiile au arătat că utilizarea sistemului RxDx oferă rezultate optime și rezultate clinice optimizate.12, 13, 14

Datele arată că rularea PRT în acest mod permite anticiparea precisă a Răspunsului in vivo la protaminază din proba in vitro.15

Testele PRT200 și PRT400 sunt disponibile cu activatori Celite® (pământ de diatomee) sau caolin. Testul PRT activat cu Celite nu este destinat utilizării cu aprotinină inhibitoare de protează (Trasylol®, Bayer Corporation), care poate fi administrată pentru a reduce sângerarea post-operatorie, mai ales în timpul intervenției chirurgicale de bypass cardiopulmonar și care poate prelungi PRT-ul activat cu Celite. Caolinul nu este afectat de dozele moderate de aprotinină. PRT-ul activat cu caolin poate fi utilizat în vederea evaluării Răspunsului la doza de protaminază în cazul pacienților cărora li se administrează sau nu aprotinină.

PRT-ul se realizează cu ajutorul instrumentului de coagulare a sângelui integral Hemochron, modelele 401, 801, 8000 sau Răspuns. PRT-ul conține reactivii necesari pentru a aplica un Timp de coagulare activat (ACT) plus o concentrație corespunzătoare de protaminază. PRT200 conține 20 µg/mL de protaminază, o concentrație care corespunde unei doze medii de protaminază necesare pentru a neutraliza heparina, la finalul intervenției chirurgicale de bypass. PRT400 conține 40 µg/mL de protaminază în vederea utilizării în cazuri care necesită cantități mari de heparină.

În 1975, Bull et al.11 a publicat metoda curbei de Răspuns la doză, pe baza ACT, pentru a individualiza dozele de heparină și de protaminază. O metodă de titrare a protaminazei cu ajutorul Hemochron pentru a automatiza aplicarea ACT a fost descrisă în 1983.4 PRT se bazează pe principiul curbei de Răspuns la doză. Pentru a aplica un ACT de stare și un PRT se utilizează doi mililitri (2 ml) de sânge integral prelevat de la pacient, care conține 0,04 mg sau 0,08 mg (în funcție de tipul de eprubetă) de protaminază. Curba de Răspuns la protaminază se construiește pentru fiecare pacient. Cu ajutorul acestor rezultate și datele despre pacient16 se determină doza de protaminază în mg necesară pentru a neutraliza heparina circulantă. Doza de infuzie este calculată automat cu Răspunsul Hemochron (versiune software 2.0 sau mai nouă) sau 8000 sau utilizând manual fișa de lucru furnizată.

Neutralizarea heparinei poate fi verificată aplicând ACT și PDAO (dop portocaliu). Consultați prospectul ambalajului PDAO privind detaliile acestei proceduri.

REACTIVI
Eprubetele PRT Hemochron sunt destinate utilizării cu sângele integral proaspăt. Eprubetele conțin un preparat liofilizat de sulfat de protaminază cu activator adăugat, stabilizatori și soluții tampon. Eprubetele PRT200 și PRT400 sunt prevăzute cu dopuri codificate pe culori.

- Fiecare eprubetă R-PRT200 (dop de culoarea piersicii) conține sulfat de protaminază (0,04 mg), pământ de diatomee, stabilizatori și soluții tampon.
- Fiecare eprubetă R-PRT200K (dop de culoarea piersicii) conține sulfat de protaminază (0,04 mg), caolin, stabilizatori și soluții tampon.
- Fiecare eprubetă R-PRT400 (dop roșu) conține sulfat de protaminază (0,08 mg), pământ de diatomee, stabilizatori și soluții tampon.
- Fiecare eprubetă R-PRT400K (dop roșu) conține sulfat de protaminază (0,08 mg), caolin, stabilizatori și soluții tampon.

AVERTISMENT PRIVIND UTILIZAREA PRODUSULUI
NOTĂ: Respectați întotdeauna precauțiile universale.
1. Specimenul de sânge trebuie să fie transferat utilizând un ac de transfer corespunzător pentru a străpunge dopul.
2. Utilizați întotdeauna o tehnică utilizând ambele mâini pentru a transfera sângele. Cu o mână țineți eprubeta fix, în timp ce dozați specimenul de sânge din seringă cu cealaltă mână.
3. Eprubetele PRT sunt fabricate din sticlă. Acestea se pot sparge sau fisura dacă nu sunt manipulate corespunzător. Nu scăpați sau aruncați eprubetele.
4. Eprubetele PRT conțin un activator de particule (Celite sau caolin), precum și o materie de origine biologică (sulfat de protaminază). Nu manipulați materia, dispersați și nu ingerați.
5. Toate eprubetele utilizate ce conțin sânge derivat de la om trebuie să fie aruncate în containere cu risc biologic aprobate.
6. Nu scoateți dopurile pentru a transfera o probă sanguină în eprubetă.

DEPOZITARE ȘI STABILITATE
Eprubetele PRT Hemochron trebuie depozitate la temperatura camerei controlată (15 - 30 °C). Eprubetele PRT sunt stabile până la data expirării care este marcată. Evitați expunerea prelungită a kit-urilor PRT la temperaturi ce depășesc 30 °C.

RECOLTAREA ȘI MANIPULAREA SPECIMENELOR
Materiale furnizate
- eprubetă PRT200 (dop de culoarea piersicii; activat cu Celite sau caolin, după caz).
- eprubetă PRT400 (dop roșu; activat cu Celite sau caolin, după caz).
- fișă de lucru PRT (pentru calcule manuale, dacă este necesar).

Materiale necesare
- Răspuns Hemochron, 8000, 801 sau două de 401s.
- Seringi nesiliconate, neheparinizate de 5 mL pentru recoltarea specimenelor sanguine.
- Aparat de măsură sau un ac drept mai larg #20 pentru transferul specimenului sanguin în eprubetă.
- eprubetă ACT: HRFTCA510 (dop negru) sau HRFTK-ACT (dop auriu), după caz.

ATENȚIE: Pentru a utiliza tehnica corespunzătoare în privința seringelor trebuie să luați toate măsurile de precauție pentru a evita înțeparea accidentală cu acul.

Referitor la recoltarea sângelui, adoptați tehnica corespunzătoare (A sau B):
- A. Linia de transfuzie arterială sau venoasă la interior. (Nu recoltați sânge dintr-o linie de acces heparinizată sau un blocaj de heparină la interior).
  1. Întrerupeți picurarea de fluide, dacă este necesar.
  2. Utilizând o tehnică cu două seringi, extrageți două seringi de 5 ml și goliți prima seringă.
- B. Acces extracorporal la linia de transfuzie.
  1. Clătiți linia de transfuzie cu acces extracorporal extrăgând și golind 5 ml de sânge.
  2. Extrageți 5 ml de sânge integral într-o seringă de 5 ml.

CONTROLUL CALITĂȚII (QC)
Testarea și monitorizarea controlului calității de rutină ar trebuie să facă parte dintr-un program comprehensiv de asigurare a calității. Produsele de control al calității sistemului de coagulare a sângelui integral Hemochron sunt disponibile pentru a face QC de rutină să fie facil și convenabil.

QC zilnic al instrumentelor

Instrumentele Hemochron trebuie să fie controlate din punct de vedere al calității la două niveluri de control o dată la 8 ore de funcționare. Pentru a veni în sprijinul efectuării QC zilnic, eprubetele de verificare cu sistem electronic sunt disponibile și pot asigura verificări de control al calității (normale și anormale) pe mai multe niveluri asupra instrumentului. De asemenea, se pune la dispoziție și o eprubetă de verificare a temperaturii pentru a fi utilizată o dată la 6 luni pentru a verifica dacă instrumentul păstrează temperatura corespunzătoare 37 °C ± 1 °C. Orice eroare descoperită în sistemul de control al temperaturii va fi afișată de instrument și pe ecranul LCD.

QC eprubetelor Hemochron

Fiecare cutie cu eprubete Hemochron trebuie validată cel puțin o dată înainte de utilizare. Acest lucru poate fi realizat utilizând controlul calității lichidelor Hemochron corespunzător. Intervalele de performanță acceptabile pentru eprubete sunt incluse cu fiecare set de produse pentru controlul calității Hemochron. După ce ați verificat fiecare cutie cu eprubete, trebuie să completați tabelul „Perfomanță verificată" furnizat pe panoul lateral al fiecărei cutii cu eprubete. Această cutie este acum „CONTROLATĂ" și nu necesită un control al calității lichidelor ulterior, cu excepția cazului în care are loc o modificare a rezultatelor clinice.

NOTĂ: Dacă se primesc mai multe cutii în cadrul aceleiași expedieri, se recomandă validarea fiecărei cutii înainte de utilizare.

PROCEDURĂ DE TESTARE
Dacă utilizați Răspunsul Hemochron (versiune software 2.0 sau mai nouă) sau 8000, software-ul sistemului va cuantifica doza de protaminază pe baza rezultatelor testului PRT200 sau PRT400 și a informațiilor furnizate de către utilizator, împreună cu rezultatele ACT de stare.

Dacă utilizați Răspunsul Hemochron (versiune software version mai mică de 2.0), 401, 801 și fișa de lucru pentru calcularea PRT, utilizați următoarele linii directive pentru a determina eprubeta PRT care trebuie utilizată:

PRT 200 (dop de culoarea piersicii): Nivelul de heparină circulantă estimată la pacient în momentul inversării este sub 6,5 unități/ml.

PRT 400 (dop roșu): - Nivelul de heparină circulantă estimată la pacient în momentul inversării este mai mare de sau egal cu 6,5 unități/ml.

NOTĂ: În timp ce aceste linii directoare sunt adecvate pentru majoritatea pacienților, în cazurile în care se calculează dozele excesive, repetarea testării cu eprubeta alternativă poate oferi o estimare mai precisă a dozei.

Dacă utilizați testele PRT activate cu Celite, trebuie să utilizați ACT HRFTCA510 (dop negru). Dacă utilizați un PRT activat cu caolin, trebuie să utilizați HRFTK-ACT (dop auriu).

Protocol recomandat
1. Înainte de a neutraliza heparina la pacient, obțineți ACT de bază.
2. De îndată ce pacientul începe să se reîncălzească, efectuați simultan un test PRT și un ACT de stare. Din seringa de recoltare, dozați exact 2,0 ml de sânge în eprubeta PRT. În același timp, apăsați butonul START (PORNIRE) de pe sonda de testare Hemochron corespunzătoare.
3. Agitați imediat eprubeta cu fermitate de la un capăt la celălalt, de zece ori.
4. Introduceți eprubeta PRT în sonda de testare corespunzătoare. Rotiți eprubeta rapid, spre dreapta. Consultați manualul de utilizare a instrumentului corespunzător pentru mai multe informații.
5. Din aceeași seringă de recoltare, dozați exact 2,0 ml de sânge în eprubeta ACT. În același timp, apăsați butonul START (PORNIRE) de pe sonda de testare Hemochron corespunzătoare.
6. Agitați imediat eprubeta cu fermitate de la un capăt la celălalt, de zece ori.
7. Introduceți eprubeta ACT în sonda de testare Hemochron corespunzătoare. Rotiți eprubeta rapid, spre dreapta. Consultați manualul de utilizare a instrumentului corespunzător pentru mai multe informații.
8. La semnalul indicatorului, înregistrați rezultatul testului.
9. Determinați doza de infuzie a protaminazei. Consultați Calculele dozei de mai jos.

Calculele dozei

Dacă utilizați Răspunsul Hemochron (versiune software 2.0 sau mai nouă), consultați manualul de utilizare RxDx pentru Răspunsul Hemochron pentru instrucțiuni detaliate privind utilizarea acestui sistem de calculare automatizat. Dacă utilizați Hemochron 8000, respectați instrucțiunile din manualul de utilizare al acestui instrument. Dacă utilizați Răspunsul Hemochrom cu versiunile software mai mici de 2.0, Hemochron 401 sau 801, respectați instrucțiunile din fișa de lucru PRT furnizate în acest set pentru a calcula doza de protaminază.

Calcularea heparinei circulante intra-procedural

Acest lucru se poate realiza utilizând Răspunsul Hemochron (versiune software 2.0 sau mai nouă) sau 8000. Efectuați un PRT și un ACT de stare. Ca și în cazul oricărei proceduri de testare in vitro, rezultatele PRT nu trebuie să prevaleze niciodată raționamentul clinic al medicului curant.

LIMITĂRILE PROCEDURII
1. Precizia de anticipare a dozei de protaminază depinde de precizia volumului sanguin calculat la pacient. În anumite situații, modificările volumului sanguin din timpul intervenției chirurgicale pot fi bruște din cauza infuziei excesive de fluid intravenos, incontenență urinară, pierderi de sânge și transfuzie cu compuși sanguini. Ca și în cazul oricărei medicamentații administrate prin perfuzie, utilizatorul trebuie să aibă în vedere aceste modificări din cauza posibilelor efecte asupra eficienței perfuziei cu protaminază.
2. Utilizarea de heparină suplimentară sau de produse sanguine heparinizate (de ex., globulele roșii recuperate din sistemul extracorporal) în urma efectuării probei PRT va anula rezultatele testării și anticiparea dozei de protaminază. În acest caz, proba PRT trebuie repetată pentru a reflecta cerințele de protaminază suplimentară. Pacientul post-operator trebuie monitorizat cu ACT și PDAO pentru a determina nevoia de transfuzie a protaminazei suplimentare pentru a compensa efectul ascuns al heparinei, care poate rezulta la reacția heparinei.17 În cazul în care adaosul de protaminază nu reușește să restabilească ACT de bază, se poate suspecta o coagulopatie dobândită. Efectuarea unui ACT și PDAO va demonstra prezența sau absența heparinei și confirma dacă protaminază suplimentară va ajuta la restabilirea ACT de bază.
3. Pacientul rezistent la heparină necesită cantități mari de heparină pentru a prelungi ACT. Este posibil ca, în cazul în care concentrațiile de heparină sunt extrem de mari, trasarea ACT de stare și a PRT pentru determinarea Răspunsului la protaminază să rezulte într-o „curbă orizontală". În cazul în care se întâmplă acest lucru, pe Hemochron, modelul 8000 va apărea un mesaj "Out of Range" („În afara intervalului") și nu se va afișa o doză recomandată pentru PRT. În astfel de situații se recomandă o doză empirică conservativă preliminară de protaminază. După neutralizarea unui procent de heparină cu o doză inițială, PRT și ACT de stare pot fi repetate pentru a calcula doza corespunzătoare pentru a neutraliza efectiv heparina circulantă rămasă.
4. Doar eprubetele (R-PRT200K sau R-PRT400K) activate cu caolin trebuie utilizate la pacienții cărora li se administrează aprotinină. Nu s-au efectuat studii utilizând alți agenți antifibrinolitici.
5. Analizele in vitro au indicat o creștere a dozei anticipate PRT la concentrații de aprotinină ce depășesc 500 KIU/ml de sânge atunci când se utilizează sistemul activat cu caolin.15
6. Rezultatele testului care nu corespund valorilor așteptate trebuie verificate și apoi, evaluate prin mijloace alternative de diagnosticare.

CARACTERISTICI DE PERFORMANȚĂ
Rezultatul PRT este o indicație a nivelului de heparină circulantă la fiecare pacient. Valorile PRT mai mici indică nevoia de mai puțină protaminază pentru a neutraliza heparina în fluxul sanguin al pacientului. Rapoartele clinice publicate au arătat faptul că doza de protaminază PRT recomandată este adesea cu 15 % până la 40 % mai mică decât o doză empirică standard (1 mg protaminază/100 unități de heparină date).[12-15]

Precizie

Reproductibilitatea a fost determinată utilizând controlul calității Hemochron pentru PRT.

	Nivelul 1				Nivelul 2			
R-PRT200	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Zi combinată	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Zi combinată
N	3	3	3	9	3	3	3	9
Mediu	138	135	141	138	360	360	362	360
Std dev	2,5	2,3	4,0	3,7	6,1	2,1	7,6	5,1
CV %	1,8	1,7	2,9	2,7	1,7	0,6	2,1	1,4
R-PRT200K								
N	3	3	3	9	3	3	3	9
Mediu	131	138	139	136	313	317	321	317
Std dev	2,5	8,5	5,1	6,5	2,3	2,0	3,6	4,3
CV %	1,9	6,2	3,7	4,8	0,7	0,6	1,1	1,4

Rezultatele dozajului activat cu caolin la pacienții care au suferit intervenții chirurgicale pe cord tratați cu aprotinină

Datele clinice au fost colectate din două locuri în urma aprobării instituționale. Calculele dozajului din fiecare loc au fost efectuate manual de către perfuzionistul care rulează probele.

Eficiența dozelor anticipate de PRT este rezumată în tabelul de mai jos. Procentul de pacienți cărora li s-a administrat doza dată, așa cum a fost cuantificată de testele PRT cu caolin, este indicat sub titlul „Dozat conform recomandării".

Dozarea protaminazei

Loc	# Pacienți	Dozat conform recomandării #	(%)	ACT vizat	Pacienții care ating obiectivul #	(%)	Doză de heparină (x 1000IU) medie ± Interval SD
1	77	76	(99)	120	74	(97)	Nu s-a raportat
2	42	39	(86)	Alapérték	30	(84)	194,4 ± 56,3 95 – 420

Aceste date reflectă eficacitatea sistemului pe bază de caolin în prezența aprotininei. Într-un studiu populațional sunt de așteptat intervale ample ale dozelor, din cauza sensibilității individuale la heparină a pacienților, duratei procedurii și a dozei totale de heparină administrată pe parcursul procedurii.

REFERENCES/ODKAZY/ ΠΑΡΑΠΟΜΠΈΣ/REFERINŢELOR/ССЫЛКИ/REFERANSLAR
1. Friesen RH, Hydrick DR. Heparin reversal in children following cardiopulmonary bypass. J Extra-Corporeal Tech 18:95, 1986.
2. Kersting J, Rush B. A simple individualized method for dose-responsive heparin and protamine administration. J Extra-Corporeal Tech 11:56, 1979.
3. Rivard DC, Thompson SJ. Demonstration of heparin reversal with protamine administration using an automated protamine dose assay: A comparison of two methods. AMSECT Proceedings, March 11-14, 1988.
4. Dutton DA, Hothersall AP, McLaren AD, Taylor KM, Turner MA. Protamine titration after cardiopulmonary bypass. Anesthesia 38:264, 1983.
5. Fiser WP, Fewell JE, Hill DE, Barnes RW, Read RC. Cardiovascular effects of protamine sulfate are dependent on the presence and type of circulating heparin. J Thorac Cardiovasc Surg 89:63, 1985.
6. Frater RWM, Oka Y, Hong Y, Tsubo T, Loubser PG, Masone R. Protamine induced circulatory changes. J Thorac Cardiovasc Surg 87:687, 1984.
7. Horrow JC. Protamine: A review of its toxicity. Anesth Analg 64:348, 1985.
8. Sharath MD, Metzger WJ, Richerson HB, Scupham RK, Meng RL, Ginsberg BH, Weiler JM. Protamine-induced fatal anaphylaxis. J Thorac Cardiovasc Surg 90:86, 1985.
9. LaDuca F, Mills D, Thompson S, Larson K. Neutralization of heparin using a protamine titration assay and the activated clotting time test. J Extra Corporeal Tech 19:358, 1987.
10. Perkins HA, Osborn JJ, Hurt R, Gerbode F. Neutralization of heparin in vivo with protamine; A simple method of estimating the required dose. J Lab Clin Med 48:223, 1956.
11. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation II. The use of a dose-*Response* curve to individualize heparin and protamine dosage. J Thorac Cardiovasc Surg 69:685, 1975.
12. Nyhan D, Thompson S, Harple M. Improved post-operating management following cardiopulmonary bypass using *in vitro* heparin and protamine dosing assays. Proc Soc of Cardiovasc Anes. Boston MA, May 1992.
13. De Laria GA, Tyner JJ, Hayes LL, Armstrong BW. Heparin-protamine mismatch. A controllable factor in bleeding after open heart surgery. Arch of Surgery 129:945, 1994.
14. Jobes DR, Aitken GL, Shaffer GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. J. Thorac Cardiovasc Surg 110:36-45, 1995.
15. Zucker ML, Walker C, Jobes D, LaDuca FM. Comparison of celite kaolin based heparin and protamine dosing assays during cardiac surgery: The *in vitro* effect of aprotinin. J. Extra-Corp Tech 27:201-7, 1995.
16. Allen TH, Peng MT, Chen KP, Huang TF, Chang C, Fang HS. Prediction of blood volume and adiposity in man from body weight and cube of height. Metabolism 5:328-45, 1956.
17. LaDuca FM, Zucker ML, Walker CE. Assessing heparin neutralization following cardiac surgery: Sensitivity of thrombin time-based assays versus protamine titration methods. Perfusion 14: 181-7, 1999.

Celite is a registered trademark of Imerys Minerals California, Inc.

IVD

Accriva diagnostics

Accriva Diagnostics, Inc.
6260 Sequence Drive
San Diego, CA 92121 USA
Tel: 858.263.2300 • Fax: 858.314.6700
www.accriva.com

EC REP
MDSS GmbH
Schiffgraben 41
30175 Hannover
Germany

RX4035EEU 02