CE

HEMOCHRON®
Whole Blood Coagulation Systems

Hepariinin vastekoe (HRT)

Pakkausseloste
Suomi

KÄYTTÖTARKOITUS
HEMOCHRON® HRT on tarkoitettu *in vitro* -diagnostiikkaan hepariiniannoksen vasteen arviointia varten. HEMOCHRON HRT480 on tarkoitettu käyttöön invasiivisissa kardiologisissa toimenpiteissä, joissa tarvitaan voimakasta tai keskitasoista systemaattista heparinisointia. Kaoliinilla aktivoitavat HRT-kokeet sopivat myös aprotiniinia saaneille potilaille. HRT480-koetta käytetään annettujen HEMOCHRON-ohjeiden mukaan HEMOCHRON-malleissa 401, 801, 8000 ja *Response*.

Tarkiettu in vitrodiagnostiikkaan

YHTEENVETO JA KUVAUS
Hepariinin hyytymistä estäviä ominaisuuksia käytetään invasiivisissa toimenpiteissä estämään verihyytymien muodostumista, kun veri joutuu kosketuksiin vieraiden aineiden kanssa. Antikoagulaation taso riippuu toimenpiteen laadusta ja pituudesta. Laskemalla aktivoitu kokoveren hyytymisaika (act) potilaan sängyn vieressä valvotaan antikoagulantin tilaa invasiivisen toimenpiteen jälkeen, aikana ja sitä ennen ja rajoitetaan verenvuotoa ja verisuonitukoksiin liittyvä komplikaatioita. Act-tavoiteajat määritetään joka kerran erikseen.[1, 2] Näin selvitetään riittävä antikoagulaatio ja vältetään liika heparinisointi. Korkeat hepariinipitoisuudet ohitusleikkausten aikana voivat korreloida suuremman leikkauksen jälkeisen verenhukan kanssa.[3] Tämä osoittaa hepariinitason tarkan ja kohdevaihteluvälissä pitäytyvän valvonnan merkityksen.

Vaikka hepariinitasoa valvottaisiinkin tarkasti, hoidon tehokkuutta voi haitata ennakoimattomuus, joka johtuu hepariinipreparaattien[4] vaihtelevista ominaisuuksista sekä potilaan vaihtelevasta vasteesta. Bull, et al[1] osoitti, että ohitusleikkauksessa määritettyyn antikoagulaatioon tarvittava hepariinimäärä vaihtelee kolminkertaisesti potilaasta riippuen. Hepariinihoidon hallinta empiiristen annostelumenetelmien mukaan (esim. annos/kehonpaino kg) ei selvästikään riitä useimpien potilaiden hoidossa[1].

Hepariinin vastekoe (Heparin *Response* Test, HRT)
HRT voidaan suorittaa sairaalassa saatavana olevalla ruiskutettavalla hepariinipreparaatilla. HRT määrittää tarvittavan hepariiniannoksen selvittämällä *in vitro* -kokeella potilaan herkkyyden HRT-putkessa olevalle hepariinille. Kokeessa voidaan määrittää myös herkän tai vastustuskykyisen potilaan hepariiniannos, joka tarvitaan ACT-ajan saavuttamiseksi. Tutkimukset ovat osoittaneet, että RxDx-järjestelmällä saadaan optimitulokset ja parannetaan kliinisiä tuloksia. Näin pienennetään myös kirurgian kustannuksia.[5, 6] Tutkimustulokset osoittavat, että suorittamalla HRT tällä tavoin hepariinin in vivo -vaste voidaan ennustaa tarkasti *in vitro* -kokeella.[7, 8]

HRT480-kokeeseen on saatavana sekä Celite® (piimaa)- että kaoliiniaktivaattori. Celite-aktivaattorilla toimivaa HRT-koetta ei ole tarkoitettu käyttöön proteaasia estävän aprotiniinin (Trasylol®, Bayer Corporation) kanssa. Aprotiniinia käytetään leikkauksen jälkeisen verenvuodon vähentämiseen erityisesti kardiopulminaalisen ohitusleikkauksen aikana, ja se voi pidentää Celitellä aktivoitavaa HRT-koetta. Vähäiset aprotiniiniannokset eivät vaikuta kaoliiniin. Kaoliinilla aktivoitavaa HRT-koetta voidaan käyttää hepariiniannoksen vasteen arvioimiseen riippumatta siitä, saako potilas aprotiniinia.

HRT suoritetaan HEMOCHRON kokoveren koagulaatiokojeen malleilla 401, 801, 8000 tai *Response*. HRT sisältää aktivoidun kokoveren hyytymisajan (ACT) määrittämiseen tarvittavat reagenssit sekä tarvittavan määrän hepariinia, joka on saatu sian suolen limakalvosta.

HRT perustuu annos-vastekäyräperiaatteeseen, joka julkaistiin Bull, et al: n teoksessa 1975.[1] Potilaan kokoverestä määritetään ACT:n perustaso ja HRT, joka sisältää 3 yksikköä/mL hepariinia. Kullekin potilaalle piirretään hepariinin yksilöllinen annoskäyrä. Näitä tuloksia ja potilastietoja käyttämällä määritetään potilaan yksilöllinen hepariinin tarve yksikköä/mL. Bolus lasketaan potilaan verivolyymin ja sukupuolen mukaan.[9] HEMOCHRON *Response* (ohjelmistoversio 2.0 tai uudempi) ja 8000 laskevat boluksen automaattisesti, tai se lasketaan pakkauksen mukana toimitettavalla laskentataulukolla.

REAGENSSIT
HEMOCHRON HRT -koeputket on tarkoitettu käytettäviksi tuoreen kokoveren kanssa. Koeputkessa on lyofilisoitu USP-hepariinipreparaatti, johon on lisätty aktivaattori, stabilointiaineita ja puskuriaineita
- Jokainen R-HRT480P-putki sisältää 6 USP-yksikköä sian limakalvosta saatua hepariinia (3 yksikköä/mL veressä), piimaata, stabilointiaineita ja purskuriaineita.
- Jokainen R-HRT480K-putki sisältää 6 USP-yksikköä sian limakalvosta saatua hepariinia (3 yksikköä/mL veressä), kaoliinia, stabilointiaineita ja purskuriaineita.

VARASTOINTI JA STABILITEETTI
HEMOCHRON HRT -koeputket on säilytettävä valvotussa huoneenlämpötilassa (15–30 °C). HRT-putket säilyvät stabiileina merkittyyn eräpäivään saakka. HRT-pakkauksia ei saa altistaa pitkäaikaisesti yli 30 °C:een lämpötiloille.

NÄYTTEENOTTO JA KÄSITTELY
HUOMAUTUS: Rintakehän avoleikkauksissa HRT-näytteet on otettava rintalastaleikkauksen jälkeen[11]. Kaikissa muissa toimenpiteissä HRT-näytteet on otettava mahdollisuuksien mukaan laskimosuonesta. Kaikissa toimenpiteissä hepariinitason määrittäminen onnistuu tarkimmin, kun HRT suoritetaan kolmekymmentä (30) minuuttia ennen hepariinin infuusiota. Jos 30 minuuttia ylittyy, HRT-koe on toistettava.

Pakkaukseen kuuluvat materiaalit
- HRT-koeputki (Celite- tai kaoliiniaktivoitu käyttötarkoituksen mukaan).
- HRT-laskentataulukko (tarvittaessa käsin tehtäviä laskutoimituksia varten).

Tarvittavat materiaalit
- HEMOCHRON *Response*, 8000, 801 tai kaksi 401-mallia.
- Ei-silikonoituja, ei-heparinisoituja 5 mL:n ruiskuja verinäytteen ottamista varten.
- 20 gaugen tai sitä suurempi suora neula, jolla verinäyte siirretään koeputkeen.
- ACT-koeputki: FTCA510 (musta korkki) tai FTK-ACT (kullanvärinen korkki) käyttötarkoituksen mukaan.

Varoitus: Ruiskujen käytössä on noudatettava oikeaa tekniikkaa vahingossa sattuvien neulanpistojen välttämiseksi.

Ota verinäyte oikeaa tekniikkaa käyttäen (A tai B):
A. Verenotto sisäisestä laskimo- tai valtimoverisuonesta. (Älä ota verta heparinisoidusta letkusta tai sisäisestä hepariinilukosta.)
1. Kytke irti nesteentiputus, jos tarpeen.
2. Käytä kahden ruiskun tekniikkaa. Vedä kaksi 5 mL:n ruiskua ja hävitä ensimmäinen ruisku.

B. Verenotto kehonulkoisesta järjestelmästä.
1. Huuhtele kehonulkoinen verentuloletku ottamalla 5 mL verta. Heitä veri pois.
2. Vedä 5 mL kokoverta 5 mL:n ruiskuun.

KOKEEN SUORITTAMINEN
Jos käytössä on HEMOCHRON *Response* (ohjelmistoversio 2.0 tai uudempi) tai 8000, ohjelmisto laskee hepariiniannoksen HRT-koetuloksiin ja käyttäjän antamiin tietoihin sekä ACT:n perustasoon perustuen. Jos käytössä on HEMOCHRON *Response* (vanhempi ohjelmistoversio kuin 2.0), HEMOCHRON 401 tai 801, laske hepariiniannos pakkauksen HRT-laskentalomakkeen ohjeiden mukaan.

Jos käytössä on Celite-aktivoitu HRT-koe, käytä FTCA510 (musta korkki) ACT:tä. Jos käytössä on kaoliini-aktivoitu HRT-koe, käytä FTK-ACT:tä (kullanvärinen korkki).

Suositeltu menetelmä
1. 30 minuuttia ennen potilaan heparinisointia suorita yhtä aikaa ACT:n perustason mittaus (katso lisätietoja ACT:n pakkausselosteesta) ja HRT. HRT-kokeella lasketaan hepariiniboluksen annos. Siirrä tasan 2,0 mL verta verenottoruiskusta HRT-koeputkeen. Paina samalla oikean HEMOCHRON-testipaikan START-käynnistyspainiketta.
2. Käännä koeputkea heti nopeasti ylösalaisin kymmenen kertaa.
3. Aseta HRT-koeputki oikeaan HEMOCHRON-testipaikkaan. Käännä putkea nopeasti myötäpäivään. Lisätietoja on kojeen käyttöohjeessa.
4. Siirrä tasan 2,0 mL verta samasta verenottoruiskusta ACT-putkeen. Paina samalla oikean HEMOCHRON-testipaikan START-käynnistyspainiketta.
5. Käännä koeputkea heti nopeasti ylösalaisin kymmenen kertaa.
6. Aseta ACT-koeputki oikeaan HEMOCHRON-testipaikkaan. Käännä putkea nopeasti myötäpäivään. Lisätietoja on kojeen käyttöohjeessa.
7. Kun kuulet merkkiäänen, merkitse kokeen tulos muistiin.
8. Määritä hepariiniboluksen annos. Katso annoksen laskentataulukkoa alla.
9. Tarkista antikoagulaation tason saavuttaminen suorittamalla ACT viisi (5) minuuttia hepariiniboluksen jälkeen. Jos tarvitaan toinen annos, katso ohjeet Lisäannos-kappaleesta alla.
10. Seuraa ACT:tä koko ajan ja infusoi lisäannos hepariinia tarvittaessa.

Annoksen laskeminen
Jos käytössä on HEMOCHRON *Response* (ohjelmistoversio 2.0 tai uudempi), katso automaattisen laskentajärjestelmän ohjeet HEMOCHRON *Response* RxDx -käyttöohjeesta. Jos käytössä on HEMOCHRON 8000, noudata kojeen käyttöoppaan ohjeita. Jos käytössä on HEMOCHRON *Response* (vanhempi ohjelmistoversio kuin 2.0), HEMOCHRON 401 tai 801, laske hepariiniannos tämän pakkauksen HRT-laskentataulukon ohjeiden mukaan.

Lisäannos
Jos haluttua antikoagulaatiota ei saavuteta tai ACT-tulokset jäävät toimenpiteen aikana alle tavoitetason, hepariinin lisäannos voidaan määrittää HEMOCHRON *Response* (ohjelmistoversio 2.0 tai uudempi)- tai 8000 -kojeella tai laskemalla annos seuraavalla kaavalla:

$$\text{Lisäannos} = \frac{\text{tavoite ACT - nykyinen ACT*}}{\text{(boluksen jälkeinen ACT - ACT:n perustaso) / ensimmäinen hepariiniannos}}$$

*Nykyinen ACT = hepariinin jälkeinen ACT potilaalla edeltäen ohitusleikkausta tai ACT-status ohituleikkauksen aikana

ACT on laskettava 5 minuuttia lisäannoksen infuusion jälkeen. Näin määritetään, että antikoagulaation tavoitetaso on saavutettu. Kuten muissakin *in vitro* -kokeissa, HRT-tulokset eivät saa koskaan ohittaa toimenpidettä suorittavan lääkärin kliinistä päätöstä.

TUOTTEEN KÄYTTÖÄ KOSKEVA VAROITUS
HUOMAUTUS: Noudata aina tavanomaisia varovaisuuteen liittyviä ohjeita.
1. Verinäytteet on siirrettävä oikeantyyppisellä siirtoneulalla, joka lävistää korkin.
2. Käytä aina kahden käden tekniikkaa verta siirrettäessä. Toinen käsi pitää putkea ja toinen siirtää verinäytteen ruiskusta.
3. HRT-koeputket on valmistettu lasista. Ne voivat rikkoutua tai säröytyä, jos niitä käsitellään väärin. Putkia ei saa pudottaa tai heittää.
4. HRT-koeputket sisältävät aktivaattorin (Celite tai kaoliini) sekä biologista alkuperää olevaa materiaalia (hepariinia). Älä käsittele materiaalia tai aerosolia tai nauti sitä suun kautta.
5. Kaikki ihmisverta sisältävät käytetyt koeputket on hävitettävä hyväksytyissä, ympäristölle vaarallisille jätteille tarkoitetuissa säiliöissä.
6. Korkkia ei saa poistaa, kun verinäytettä siirretään putkeen.

SUORITUSOMINAISUUDET
HRT-tulos osoittaa potilaan herkistymisen hepariinille. Alhaiset HRT-arvot osoittavat, että potilas on vastustuskykyinen hepariinille ja tarvitsee suuremman hepariiniboluksen, jotta antikoagulaatiotaso saavutetaan. Julkaistut kliiniset raportit osoittavat, että HRT:n suosittelema annostus eroaa 50–200 % standardista empiirisestä annostelusta[5, 7].

Tarkkuus
Toistettavuus määritettiin HEMOCHRON HRT -laadunvalvonnalla.

	1. taso				2. taso			
R-HRT480P	Päivä 1	Päivä 2	Päivä 3	Yhdistetty	Päivä 1	Päivä 2	Päivä 3	Yhdistetty
N	3	3	5	11	3	3	5	11
Keski	137	140	136	136	337	344	343	342
SD	1,0	7,0	9,0	6,1	2,6	6,7	8,7	7,1
CV%	0,7	5,0	6,6	4,.5	0,8	1,9	2,5	2,1
R-HRT480PK								
N	3	3	5	11	3	3	4	10
Keski	139	134	131	134	336	331	326	331
SD	0,6	2,9	1,0	3,4	10,0	12,4	0,8	8,8
CV%	0,4	2,2	0,8	2,5	3,0	3,8	0,3	2,7

Kaoliinilla aktivoidut annostulokset aprotiniinia saavilla sydänleikkauspotilailla
Kliiniset tiedot kerättiin kahdessa laitoksessa laitoksen antaman hyväksynnän jälkeen. Molemmissa laitoksissa annokset laski kokeen tehnyt perfuusioon erikoistunut hoitohenkilö.

Hrt:n antamien annosten vaikutus on tiivistetty alla olevassa taulukossa. Annostus suosituksen mukaan -sarakkeessa on esitetty prosentuaalisesti potilaat, joille annettiin kaoliini-hrt-kokeessa määritetty annos.

Hepariiniannostus

Laitos	Potilas-määrä	Annostus Suos. Mukaan määrä	(%)	Act-tavoite	Tavoitteen Saavut. Pot. määrä	(%)	Hepariiniannos (x 1000IU) Keski ± SDVaiht.väl.
1	77	71	(92)	400	66	(93)	Ei raportoitu
2	42	39	(93)	450	38	(97)	28,7 ± 10,6 12,5 – 68,0

Tulokset osoittavat kaoliinijärjestelmän vaikutuksen aprotiniinia käytettäessä. Väestötutkimuksessa annosten vaihteluvälin odotetaan olevan suuri johtuen yksilöllisestä hepariiniherkkydestä.

TOIMENPITEEN RAJOITUKSET
HRT-kokeen tuloksiin voi vaikuttaa testimenettelyn väärä suoritus. Tarkka koetulos saadaan näytteen ja reagenssin oikealla sekoituksella. Seuraavat seikat voivat vaikuttaa koetuloksiin tai voivat johtaa harhaan kokeen tulkinnassa:
1. Odottamaton aiempi antikoagulaatio ja korkea hepariinitaso. Pienet hepariinimäärät leikkausta edeltävässä potilaassa (ACT:n perustaso < 220 sekuntia) eivät vaikuta määritetyn annoksen tarkkuuteen tavoiteajan saavuttamisessa. HRT-koetta voidaan käyttää, jos ACT:n perustaso on alle 220 sekuntia.
2. Millä tahansa annos-vastemenetelmällä lasketun hepariiniannoksen tarkkuuteen vaikuttaa se, miten tarkasti verivolyymi on laskettu. Vaikka sukupuoleen, pituuteen ja painoon perustuva verivolyymin laskenta on yleensä tarkka, odotetun verimäärän suuria vaihteluita voi esiintyä potilailla, joilla on tavallista suurempi tai pienempi määrä rasvakudosta tai johtuen suuresta laskimoon annetusta nesteensiirrosta sekä muista lääketieteellisistä ja fyysisistä tiloista, jotka voivat vaikuttaa verivolyymiin.
3. Muut lääkkeet, joiden tiedetään vaikuttavan potilaan psykologisen tilaan (esim. nitroglyseriini, proteaasin estäjät), voivat vaikuttaa HRT-tulokseen tai hepariinintarpeeseen. Kuten muissakin *in vitro* -kokeissa, HRT-tulokset eivät saa koskaan ohittaa toimenpidettä suorittavan lääkärin kliinistä päätöstä.
4. Jos potilas saa aprotiniinia, voidaan käyttää vain kaoliinilla aktivoituja R-HRT480PK-putkia. Muiden antifibrinolyyttisten aineiden vaikutusta ei ole tutkittu.
5. *In vitro* -analyysit ovat osoittaneet, että HRT antaa tulokseksi suuremman annoksen, jos aprotiniinipitoisuus ylittää 500 KIU/mL veressä käytettäessä kaoliinilla aktivoitavaa järjestelmää.[8]
6. Odotetuista arvoista eroavat koetulokset on tarkastettava ja arvioitava uudestaan vaihtoehtoisilla diagnostisilla järjestelmillä.

LAADUNVALVONTA
Kattava laadunvalvontaohjelma sisältää säännöllisesti suoritettavat laadunvalvontakokeet ja seurannan. HEMOCHRON kokoveren koagulaatiojärjestelmän laadunvalvontatuotteet ovat kätevä ja edullinen tapa suorittaa säännölliset laadunvalvontatoimenpiteet.

Kojeen päivittäinen laadunvalvonta
HEMOCHRON-kojeiden laadunvalvonta on suoritettava kahdella tasolla 8 tunnin välein käytön aikana.

Päivittäisessä laadunvalvonnassa auttavat myös elektronisen järjestelmän tarkistusputket, joilla voidaan tarkastaa kojeen toiminta sekä normaalilla että epänormaalilla tasolla. Lämpötilan tarkistusputkella voidaan kuuden kuukauden välein tarkastaa kojeen oikea toiminta 37 °C ± 1 °C:ssa. Lämpötilan valvontajärjestelmän virhetila näkyy myös kojeen näytöllä.

HEMOCHRON-koeputkien laadunvalvonta
Jokainen HEMOCHRON-koeputkipakkaus on tarkistettava ja hyväksyttävä vähintään kerran ennen käyttöä. Tarkastus voidaan tehdä tarkoitukseen sopivalla HEMOCHRON nesteen laadunvalvontakokeella. Koeputkien hyväksytyt suoritusken vaihteluvälit kuuluvat HEMOCHRON-laadunvalvontapakkau kseen. Kun koeputkipakkaus on tarkistettu, Suoritus tarkastettu -taulukko koeputkilaatikon kyljessä on täytettävä. Laatikko on tarkastuksen jälkeen TARKASTETTU-tilassa, eikä nesteen laadunvalvontaa tarvitse suorittaa, ellei kliinisissä tuloksissa havaita muutoksia.

HUOMAUTUS: Jos samaan erään kuuluu useita laatikoita, jokainen laatikko on hyväksyttävä ennen käyttöä.

VIITTEET

1. 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: 685-689, 1975
2. Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, Agarwal JB. Adequate heparinization during PTCA: Assessment using Activated Clotting Time. Cath and Cardiovasc Diag 18: 206-209, 1989.
3. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, Buss DH, Prough DJ, Cordell AR. Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 99: 518-527, 1990.
4. Jaques LB, Kavanagh LW. Variability of heparin preparations in clinical use. In: Present Status of Thrombosis, Its Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. R. Losito (ed.), pp. 171-180, 1973.
5. 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.
6. Jobes DR, Etzioni DA, Stepsis LH, Dzien KE, Choy Y, Mancini J. Cost Effective Management of heparin/protamine in CP bypass: Analysis by type of surgery. Anesthesiology 85, No. 3A, 1996.
7. Zucker ML, Barrett CL, Bennett K, LaDuca FM. Utility of *in vitro* heparin and protamine titration for dosing during cardiopulmonary bypass surgery. J. Extra-Corp Tech 29: 176-180, 1997.
8. Zucker ML, Walker C, Jobes D, LaDuca FM. Comparison of celite and kaolin based heparin and protamine dosing assays during cardiac surgery: The *in vitro* effect of aprotinin. J. Extra-Corp Tech 27: 201-207, 1995.
9. 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.
10. Jobes DR, Aitken GL, Steven JM, Nicolson SC. Heparin sensitivity: Influence of patient age, source of heparin and previous treatment. Abstract, 14th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, July 4-9, 1993.
11. Gravlee GP, Whittaker CL, Mark LJ, Rogers AT, Royster RL, Harrison GA. Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision. Anesth Analg 71: 549-553, 1990.

	L1	L2	$\overline{X}$	r
FI	1. taso	2. taso	Keskiarvo	Vaihteluväli
SE	Nivå 1	Nivå 2	Medelvärde	Område
GR	Επίπεδο 1	Επίπεδο 2	Εύρος τιμών	Μέση τιμή
CZ	Úroveň 1	Úroveň 2	Průměr	Rozsah
HU	1. szint	2. szint	Átlag	Tartomány
PL	Poziom 1	Poziom 2	Średnia	Zakres

Celite® is a registered is a registered trademark of the Celite Corporation

ITC
8 Olsen Avenue • Edison, NJ 08820 USA
tel: 732.548.5700 • fax: 732.248.1928
www.itcmed.com
a subsidiary of Thoratec Corporation

CE

HEMOCHRON®
Whole Blood Coagulation Systems

Heparinreaktionstest (HRT)

Bipacksedel
Svenska

AVSEDD ANVÄNDNING
Heparinreaktionstest HEMOCHRON® HRT är avsett för invitrodiagnostisk utvärdering av heparindosreaktionen. HEMOCHRON HRT480 är avsedd för invasiva kardiologiförfaranden som kräver medelhöga till höga nivåer systemisk heparinisering. De kaolinaktiverade analyserna för heparinreaktionstestet kan också användas för patienter som ges aprotinin. HRT480 ska användas i enlighet med etablerade riktlinjer för HEMOCHRON-förfaranden med HEMOCHRON-modellerna 401, 801, 8000 och *Response*.

För diagnostiskt *invitro*-bruk

SAMMANFATTNING OCH FÖRKLARING
Antikoaguleringsegenskaperna hos heparin utnyttjas i många invasiva förfaranden för att uppväga den trombotiska tendens som uppkommer när blod exponeras för främmande ytor. Den nödvändiga antikoaguleringsnivån varierar såväl med förfarandet som med dess varaktighet. Ofta utförs act-testet (aktiverad koaguleringstid) vid sängen för övervakning av antikoagulantstatus före, under och efter invasiva förfaranden, för att begränsa blödning och trombotisk komplikation. Act-måltiden har fastlagts för varje inställning[1, 2] och utgör indikeringar för tillräcklig antikoagulering, samtidigt som överheparinisering undviks. Högre heparinkoncentrationer under bypassförfaranden kan korrelera med ökade postoperativa blodförluster[3], vilket visar vikten av exakt heparinreglering inom målområdet.

Också vid noggrann övervakning besväras emellertid en effektiv heparinbehandling av den oförutsägbarhet som följer av såväl naturliga variationer mellan olika heparinpreparat[4] som stora variationer i patientreaktionen. Bull, et al.[1] visade att den mängd heparin som krävs för att uppnå antikoagulering på målnivån under bypasskirurgi kan variera med en faktor tre mellan olika patienter. Användning av heparinbehandling på basis av empiriska doseringsprotokoll (exempelvis dos/kg kroppsvikt) blir därför naturligtvis mycket otillräcklig för ett betydande antal patienter[1].

Heparinreaktionstest
Heparinreaktionstestet kan användas med de injicerbara heparinpreparaten från sjukhusapoteket. Testet beräknar lämpliga heparindoser genom att göra en invitroutvärdering av patientens känslighet för heparin i HRT-röret. Det bestämmer vilken heparindos som krävs för att få även resistenta eller känsliga patienter till rätt ACT-måltid. Studier har visat att RxDx-systemet ger optimala resultat och bättre kliniska utfall, vilket sänker kostnaderna för kirurgin[5, 6]. Data visar att sådan användning av HRT möjliggör noggrann bestämning av invivoreaktionen på heparin genom en invitroanalys[7, 8].

HRT480-testet finns med antingen Celite® (diatoméjord) eller kaolin som aktivator. Det celiteaktiverade HRT-testet är inte avsett för användning med proteasinhibitorn aprotinin (Trasylol®, Bayer Corporation), som kan ges för att reducera den postoperativa blödningen, särskilt under kardiopulmonära bypassförfaranden, och kan förlänga det celiteaktiverade hepatitreaktionstestet. Kaolin påverkas inte av medelhöga aprotinindoser. Det kaolinaktiverade hepatitreaktionstestet kan användas för utvärdering av heparindosreaktionen både hos patienter som får aprotinin och patienter som inte får det.

Heparinreaktionstestet utförs med HEMOCHRON-helblodskoaguleringsinstrument av modell 401, 801, 8000 eller *Response*. Heparinreaktionstestet innehåller de reagenser som behövs för att genomföra ett ACT-test, plus en lämplig mängd heparin från tarmslemhinna på gris.

Heparinreaktionstestet bygger på principen med en dosreaktionskurva som den som publicerades av Bull, et al år 1975[1]. Helblod från patienten används för att genomföra en baslinje-ACT och ett heparinreaktionstest med 3 enheters/mL heparin. En heparindoskurva skapas för varje patient. Med hjälp av dessa resultat och patientdata kan den enskilda patientens heparinbehov i enheter/mL fastställas. Bolusdosen beräknas på basis av patientens blodvolym och kön[9]. Den kan beräknas automatiskt av HEMOCHRON *Response* (programvaruversion 2.0 eller senare) eller 8000, eller manuellt med det medföljande arbetsbladet.

REAGENSER
HEMOCHRON HRT-provrören ska användas med färskt helblod. Provrören innehåller ett frystorkat preparat av USP-karakteriserat heparin med tillsats av aktivator, stabiliserare och buffertar.
- Varje R-HRT480P-rör innehåller motsvarigheten till 6 USP-enheter heparin från grisslemhinna (3 enheter/mL i blod), diatoméjord, stabilisatorer och buffertar.
- Varje R-HRT480PK-rör innehåller motsvarigheten till 6 USP-enheter heparin från grisslemhinna (3 enheter/mL i blod), kaolin, stabilisatorer och buffertar.

FÖRVARING OCH STABILITET
Förvara HEMOCHRON HRT-provrören vid en reglerad rumstemperatur (15-30 °C). HRT-rören är stabila fram till den angivna sista användningsdagen. Undvik långvarig exponering av HRT-satserna för temperaturer över 30 °C.

PROVTAGNING OCH PROVHANTERING
ANM: Vid förfaranden med öppen bröstkorg ska provtagningen för HRT-testet tas possternotomiskt[11]. I alla andra tillämpningar ska provtagningen för HRT-testet om möjligt tas från den venösa ledningen. För maximal noggrannhet i heparinbestämningen ska HRT-testet i samtliga fall utföras inom trettio (30) minuter från heparininfusionen. Upprepa HRT-testet om 30-minutersgrönsen överskrids.

Material som ingår
- HRT-provrör (Celite- eller kaolinaktiverat).
- HRT-arbetsblad (för manuella beräkningar i tillämpliga fall).

Material som behövs
- HEMOCHRON *Response*, 8000, 801 eller två 401.
- Icke-silikoniserade, icke-hepariniserade 5-mL-sprutor för blodprovstagningen.
- Rak nål i storlek 20 eller större för överföring av blodprovet till provröret.
- ACT-provrör: FTCA510 (svart upptill) eller FTK-ACT (guldfärgat upptill).

försiktighet: Vidta alla nödvändiga åtgärder för att använda sprutorna med rätt teknik, för att undvika oavsiktliga nålstick.

Välj en av två olika tekniker för blodprovstagningen (A eller B):
A. Insatt venös eller arteriell blodledning. (Hämta inte blod från en hepariniserad blodlinje eller ett insatt heparinlås.)
1. Avbryt vätskedropp vid behov.
2. Använd rutinen med två sprutor och fyll två sprutor på 5 mL. Kassera den första sprutan.

B. Uttag på extrakorporeal blodledning.
1. Spola igenom den extrakorporeala blodledningen genom att ta upp och kassera 5 mL blod.
2. Ta upp 5 mL helblod i en spruta på 5 mL.

TESTFÖRFARANDE
Vid användning av HEMOCHRON *Response* (programversion 2.0 eller senare) eller 8000 kvantifierar systemprogramvaran heparindosen på basis av HRT-testresultaten och information som användaren lämnar, i kombination med ACT-baslinjeresultat. Vid användning av HEMOCHRON *Response* (programversioner före 2.0), 401 eller 801, använder man i stället det arbetsblad för HRT-beräkning som medföljer testsatsen för att beräkna heparindosen.

Vid användning av celiteaktiverade HRT-test ska en FTCA510 (svart överdel) ACT användas. Vid användning av kaolinaktiverade HRT-test ska en FTK-ACT (guldfärgad överdel) användas.

Rekommenderat protokoll
1. Utför samtidigt en baslinje-ACT (i ACT-förpackningsbilagan finns ytterligare information) och ett heparinreaktionstest för heparinbolusdosberäkning inom 30 minuter före heparinisering av patienten. Avge exakt 2,0 mL blod i HRT-röret från provtagningssprutan. Tryck samtidigt på startknappen för tillämplig HEMOCHRON-testbrunn.
2. Skaka omedelbart röret kraftigt från ände till ände tio gånger.
3. Placera HRT-provröret i tillämplig HEMOCHRON-testbrunn. Vrid röret snabbt medurs. Ytterligare information finns i bruksanvisningen för instrumentet.
4. Avge exakt 2,0 mL blod i ACT-röret från samma provtagningssprutan. Tryck samtidigt på start-knappen för tillämplig HEMOCHRON-testbrunn.
5. Skaka omedelbart röret kraftigt från ände till ände tio gånger.
6. Placera ACT-provröret i tillämplig HEMOCHRON-testbrunn. Vrid röret snabbt medurs. Ytterligare information finns i bruksanvisningen för instrumentet.
7. Registrera testresultatet när indikatortonen hörs.
8. Bestäm heparinbolusdosen. Se avsnittet Dosberäkningar här nedan.
9. Genomför en ACT fem (5) minuter efter heparinbolusen för att verifiera att målnivåantikoaguleringen uppnåtts. Se informationen i avsnitt Senare dos nedan om en senare dos behövs.
10. Övervaka ACT-värdet hela tiden och infundera en senare heparindos om så erfordras.

Dosberäkningar
Det finns detaljerade anvisningar för det automatiserade beräkningssystem HEMOCHRON *Response* (programversion 2.0 eller senare) i operatörshandboken för HEMOCHRON *Response* RxDx. Följ anvisningarna för HEMOCHRON 8000 i detta instruments operatörshandbok. Vid användning av HEMOCHRON *Response* med programversioner före 2.0, eller HEMOCHRON 401 eller 801, använder man i stället det arbetsblad för HRT-beräkning som medföljer denna sats för att beräkna heparindosen.

Senare dos
Om målnivåantikoaguleringen inte uppnås, eller om ACT-resultaten hamnar under målnivån under förfarandet, kan en senare heparindos bestämmas av HEMOCHRON *Response* (programversion 2.0 eller senare) eller 8000, eller med hjälp av följande formel:

$$\text{Senare dos} = \frac{\text{Mål-ACT – Aktuellt ACT*}}{\text{(Postbolus-ACT – Baslinje-ACT)/initial heparindos}}$$

*Aktuellt ACT = Postheparin-ACT för prebypasspatient, eller status-ACT för patient med bypass

En ACT ska utföras 5 minuter efter infunderingen av den senare dosen för att verifiera att målnivåantikoagulering har uppnåtts. Som för alla andra invitrotestförfaranden ska inte heller HRT-resultaten ersätta den ansvarige läkarens kliniska bedömning.

VARNINGAR!
ANM: Beakta alltid generella försiktighetsåtgärder.
1. Blodprovet ska överföras med en lämplig överföringsnål för penetrering av proppen.
2. Använd alltid en tvåhandsteknik vid överföring av blod. En hand håller i provröret och den andra dispenserar blodprovet från sprutan.
3. HRT-provrören är av glas. De kan gå sönder eller spricka om de hanteras felaktigt. Tappa eller kasta inte provrör.
4. HRT-provrören innehåller en partikelaktivator (Celite eller kaolin) samt ett material med biologiskt ursprung (heparin). Hantera inte materialet eller aerosolen och undvik sväljning.
5. Alla använda provrör som innehåller humanhärlett blod ska kasseras i godkända behållare för biologiskt riskavfall.
6. Ta inte ur propparna för att tillföra ett blodprov till provröret.

PRESTANDAKARAKTERISTIKA
HRT-resultatet utgör en indikering av den enskilda patientens heparinkänslighet. Lägre HRT-värden indikerar en mer heparinresistent patient, som kräver en högre heparinbolus för att nå målantikoaguleringsnivåer. Publicerade kliniska rapporter har visat att rekommenderade HRT-doser kan variera mellan 50 och 200% av den empiriska standarddoseringen.[21].

Precision
Reproducerbarheten bestämdes med HEMOCHRON-kvalitetskontroll för HRT.

	Nivå 1				Nivå 2			
R-HRT480P	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Kombinerad	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Kombinerad
N	3	3	5	11	3	3	5	11
Medelvärde	137	140	136	136	337	344	343	342
Std.avvik.	1.0	7.0	9.0	6.1	2.6	6.7	8.7	7.1
CV%	0.7	5.0	6.6	4.5	0.8	1.9	2.5	2.1
R-HRT480PK								
N	3	3	5	11	3	3	4	10
Medelvärde	139	134	131	134	336	331	326	331
Std.avvik.	0.6	2.9	1.0	3.4	10.0	12.4	0.8	8.8
CV%	0.4	2.2	0.8	2.5	3.0	3.8	0.3	2.7

Kaolinaktiverade doseringsresultat för hjärtkirurgipatienter som behandlas med aprotinin
Kliniska data samLades in på två platser efter institutionens godkännande. Doseringsberäkningarna utfördes manuellt av den analysansvarige på båda platser.

Effektiviteten hos de hrt-beräknade doserna sammanfattas i uppställningen nedan. Den procentuella andel patienter som fått den dos som kvantifierats av kaolin-hrt-testet redovisas under rubriken "dosering enligt rekommendationen"

Heparindosering

Plats	Antal Patienter	Dosering Enligt Rekommendationen Antal	(%)	Mål-ACT	Patienter Som Nått Målet Antal	(%)	Heparindos (X 1000 IU) Medel ± ST.AVV. Område
1	77	71	(92)	400	66	(93)	Ej rapporterad
2	42	39	(93)	450	38	(97)	28,7 ± 10,6 12,5 – 68,0

Dessa data avspeglar kaolinsystemets effektivitet i närvaro av aprotinin. Stora doseringsintervall förväntas vid populationsstudier till följd av de olika enskilda patienternas heparinkänsligheter.

FÖRFARANDETS BEGRÄNSNINGAR
Heparinreaktionstestet påverkas av bristande teknik vid genomförandet av testförfarandet. Korrekt blandning av prov och reagens är nödvändig för exakt och noggrann testning. Följande tillstånd kan påverka testresultaten eller inverka vilseledande på uttolkningen av testet:
1. Oväntad tidigare antikoagulering med höga heparinnivåer. Låga heparainnnivåer hos den preoperativa patienten (baslinje ACT < 220 sekunder) inverkar inte på noggrannheten hos den beräknade dos som krävs för att uppnå den önskade tiden. HRT-testet kan användas om baslinje-ACT ligger under 220 sekunder.
2. Noggrannhetsnivån för den heparindos som beräknas med en dosreaktionsnivå påverkas av noggrannheten hos blodvolymberäkningen. Även om blodvolymberäkningar som baseras på kön, längd och vikt i allmänhet är riktiga kan man få extrema variationer hos de förväntade blodvolymerna hos patienter med ovanligt höga eller låga mängder fettvävnad, överdriven intravenös vätskeinfundering liksom också andra medicinska och fysiologiska tillstånd som inverkar på blodvolymen.
3. Andra mediciner som man vet förändrar patientens fysiologiska status (såsom nitroglycerin och proteasinhibitorer) kan påverka HRT-resultaten eller heparinbehoven. Som för alla andra *in vitro*-testförfaranden ska inte heller HRT-testresultaten ersätta den ansvarige läkarens kliniska bedömning.
4. Använd endast kaolinaktiverade R-HRT480PK-provrör för patienter som får aprotinin. Inga studier har genomförts med andra antifibrinolytiska agenser.
5. Invitroanalyser har indikerat en förhöjning av den HRT-beräknade dosen vid aprotininkoncentrationer över 500 KIU/mL blod vid användning av det kaolinaktiverade systemet.[8]
6. Testresultat som inte överensstämmer med de förväntade värdena ska verifieras och sedan utvärderas med alternativa diagnostiker.

KVALITETSKONTROLL (QC)
Rutinmässig kvalitetskontroll och uppföljning ska ingå i ett heltäckande kvalitets säkringsprogram. Det finns olika kvalitetskontrollprodukter för HEMOCHRON-helblodskoaguleringssystem för att göra den rutinmässiga kvalitetskontrollen enkel och billig.

Daglig kvalitetskontroll av instrumentet
Kvalitetskontrollera HEMOCHRON-instrument på två kontrollnivåer efter var åttonde användningstimme.

Den dagliga kvalitetskontrollen underlättas av verifieringsprovrör för elektroniska system, för kvalitetskontroller på flera nivåer (normal och onormal) på instrumentet. Dessutom finns ett temperaturverifieringsprovrör som används var sjätte månad för att verifiera att instrumentet håller rätt temperatur – 37 ±1 °C. Eventuella fel i temperaturregleringssystemet visar systemet också på skärmen.

Kvalitetskontroll av HEMOCHRON-provrör
Validera varje förpackning med HEMOCHRON-provrör minst en gång före användning. Det kan man göra med hjälp av lämplig HEMOCHRON-vätskekvalitetskontroll. Godtagbara prestandaområden för provrören redovisas för varje sats med HEMOCHRON-kvalitetskontrollprodukt. När varje enskild förpackning med provrör är verifierad ska uppställningen "Prestanda verifierade" på sidan på varje provrörsförpackning fyllas i. Förpackningen ifråga är nu KONTROLLERAD och kräver ingen ytterligare vätskekvalitetskontroll, om man inte får en större förändring av de kliniska resultaten.

OBS: Om flera förpackningar ingår i samma leverans rekommenderar vi validering av varje förpackning före användning.

REFERENSER

1. 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: 685-689, 1975
2. Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, Agarwal JB. Adequate heparinization during PTCA: Assessment using Activated Clotting Time. Cath and Cardiovasc Diag 18: 206-209, 1989.
3. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, Buss DH, Prough DJ, Cordell AR. Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 99: 518-527, 1990.
4. Jaques LB, Kavanagh LW. Variability of heparin preparations in clinical use. I Present Status of Thrombosis, Its Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. R. Losito (ed.), sid. 171-180, 1973.
5. 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.
6. Jobes DR, Etzioni DA, Stepsis LH, Dzien KE, Choy Y, Mancini J. Cost Effective Management of heparin/protamine in CP bypass: Analysis by type of surgery. Anesthesiology 85, No. 3A, 1996.
7. Zucker ML, Barrett CL, Bennett K, LaDuca FM. Utility of *in vitro* heparin and protamine titration for dosing during cardiopulmonary bypass surgery. J. Extra-Corp Tech 29: 176-180, 1997.
8. Zucker ML, Walker C, Jobes D, LaDuca FM. Comparison of celite and kaolin based heparin and protamine dosing assays during cardiac surgery: The *in vitro* effect of aprotinin. J. Extra-Corp Tech 27: 201-207, 1995.
9. 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.
10. Jobes DR, Aitken GL, Steven JM, Nicolson SC. Heparin sensitivity: Influence of patient age, source of heparin and previous treatment. Referat, 14e kongressen for International Society on Thrombosis and Hemostasis, 4-9 juli 1993.
11. Gravlee GP, Whittaker CL, Mark LJ, Rogers AT, Royster RL, Harrison GA. Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision. Anesth Analg 71: 549-553, 1990.

CE

HEMOCHRON®
Whole Blood Coagulation Systems

Δοκιμασία απόκρισης στην ηπαρίνη (HRT)

Ένθετο συσκευασίας
Ελληνικά

ΧΡΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΠΡΟΟΡΙΖΕΤΑΙ
Η δοκιμασία HRT της HEMOCHRON® έχει σχεδιαστεί για *in vitro* διαγνωστική αξιολόγηση της απόκρισης σε δόση ηπαρίνης. Η δοκιμασία HRT480 της HEMOCHRON προορίζεται για χρήση σε επεμβατικές καρδιολογικές διαδικασίες για τις οποίες απαιτούνται μέτρια έως υψηλά επίπεδα συστηματικού ηπαρινισμού. Οι δοκιμασίες HRT με ενεργοποίηση καολίνη μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για ασθενείς στους οποίους χορηγείται απροτινίνη. Η δοκιμασία HRT480 θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με τις καθιερωμένες διαδικαστικές οδηγίες της HEMOCHRON με τα μοντέλα αναλυτή HEMOCHRON 401, 801, 8000 και *Response*.

Για *in vitro* διαγνωστική χρήση

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ
Οι αντιπηκτικές ιδιότητες της ηπαρίνης αξιοποιούνται κατά τη διάρκεια πολλών επεμβατικών διαδικασιών προκειμένου να εξισορροπηθεί η θρομβωτική τάση, αποτέλεσμα της έκθεσης του αίματος σε ξένες επιφάνειες. Το απαραίτητο επίπεδο αντιπηκτικότητας διαφοροποιείται ανάλογα με την επέμβαση και τη διάρκειά της. Συχνά, η δοκιμασία ενεργοποιημένου χρόνου πήξης (ACT) πραγματοποιείται δίπλα στο κρεβάτι του ασθενούς για την παρακολούθηση της αντιπηκτικής κατάστασης πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από επεμβατικές διαδικασίες για τον περιορισμό των αιμορραγικών και των θρομβωτικών επιπλοκών. Οι επιθυμητοί χρόνοι ACT έχουν καθοριστεί σε κάθε περιβάλλον[1, 2], παρέχοντας μια ένδειξη επαρκούς αντιπηκτικής δράσης αποφεύγοντας παράλληλα τον υπερ-ηπαρινισμό. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις ηπαρίνης κατά τις επεμβάσεις παράκαμψης (bypass) ενδέχεται να συσχετίζονται με μεγαλύτερη μετεγχειρητική απώλεια αίματος[3], αποδεικνύοντας την αξία της ακριβούς ρύθμισης της ηπαρίνης εντός του επιθυμητού εύρους τιμών.

Ωστόσο, ακόμη και υπό στενή παρακολούθηση, η αποτελεσματική θεραπεία με ηπαρίνη παρακωλύεται από τα απρόοπτα αποτελέσματα που προκύπτουν λόγω της εγγενούς ποικιλότητας των διαφορετικών παρασκευασμάτων ηπαρίνης[4] καθώς και μιας ευρείας διαφοροποίησης στην απόκριση των ασθενών. Οι Bull, et al1 απέδειξαν ότι η ποσότητα ηπαρίνης που απαιτείται για την επίτευξη επιθυμητού επιπέδου αντιπηκτικότητας κατά τις επεμβάσεις παράκαμψης (bypass) διαφοροποιείται τριπλά από ασθενή σε ασθενή. Είναι σαφές ότι η διαχείριση της θεραπείας με ηπαρίνη βάσει εμπειρικών πρωτοκόλλων προσδιορισμού δόσης (π.χ., δόση/κιλό σωματικού βάρους) θα είναι κατάφωρα ανεπαρκής για έναν σημαντικό αριθμό ασθενών[1].

Δοκιμασία απόκρισης στην ηπαρίνη (HRT)
Η δοκιμασία HRT μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με το ενέσιμο παρασκεύασμα ηπαρίνης που χορηγείται από το εκάστοτε νοσοκομειακό φαρμακείο. Η δοκιμασία HRT προβλέπει τις κατάλληλες δόσεις ηπαρίνης παρέχοντας μια *in vitro* αξιολόγηση της ευαισθησίας του ασθενούς στην ηπαρίνη που βρίσκεται στο σωλήνα HRT. Καθορίζει τη δόση ηπαρίνης που απαιτείται ώστε να φτάσει ακόμη και ο ανθεκτικός ή ευαίσθητος ασθενής στον κατάλληλο επιθυμητό χρόνο ACT. Σχετικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση του συστήματος RxDx εξασφαλίζει βέλτιστα αποτελέσματα και βελτιωμένες κλινικές εκβάσεις, με επακόλουθη μείωση των χειρουργικών δαπανών[5, 6]. Τα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η εκτέλεση της δοκιμασίας HRT με τον συγκεκριμένο τρόπο επιτρέπει την ακριβή πρόβλεψη της in vivo απόκρισης στην ηπαρίνη από μια *in vitro* δοκιμασία[7, 8].

Η δοκιμασία HRT480 είναι διαθέσιμη με ενεργοποιητή Celite® (διατομική γαία) ή καολίνη. Η δοκιμασία HRT 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 το χρόνο HRT με ενεργοποίηση Celite. Ο καολίνης δεν επηρεάζεται από μέτριες δόσεις απροτινίνης. Η δοκιμασία HRT με ενεργοποίηση καολίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της απόκρισης σε δόση ηπαρίνης σε ασθενείς, ανεξάρτητα από το αν τους χορηγείται απροτινίνη.

Η δοκιμασία HRT εκτελείται με χρήση αναλυτών πήξης ολικού αίματος HEMOCHRON (μοντέλα 401, 801, 8000 ή *Response*). Η δοκιμασία HRT περιέχει τα αντιδραστήρια που απαιτούνται για την εκτέλεση μιας δοκιμασίας ACT καθώς και μια κατάλληλη ποσότητα ηπαρίνης από τον εντερικό βλεννογόνο των χοίρων.

Η δοκιμασία HRT βασίζεται στην αρχή μιας καμπύλης απόκρισης δόσης όπως δημοσιεύτηκε από τους Bull, et al το 1975[1]. Χρησιμοποιείται ολικό αίμα ασθενούς για την εκτέλεση ACT αναφοράς και μιας δοκιμασίας HRT που περιέχει 3 μονάδες/mL ηπαρίνης. Δημιουργείται μια καμπύλη δόσης ηπαρίνης για τον εκάστοτε ασθενή. Με χρήση αυτών των αποτελεσμάτων και των δεδομένων ασθενούς, καθορίζεται η ατομική απαίτηση ηπαρίνης σε μονάδες/mL για τον ασθενή. Η δόση ενδοφλέβιας μαζικής χορήγησης (bolus) υπολογίζεται με βάση τον όγκο αίματος και το φύλο του ασθενούς[9]. Η συγκεκριμένη δόση μπορεί να υπολογιστεί αυτόματα από τον αναλυτή HEMOCHRON *Response* (έκδοση λογισμικού 2.0 ή μεταγενέστερη) ή το μοντέλο 8000, ή χειροκίνητα με χρήση του παρεχόμενου φύλλου εργασίας.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ
Οι δοκιμαστικοί σωλήνες HRT της HEMOCHRON προορίζονται για χρήση με φρέσκο ολικό αίμα. Οι δοκιμαστικοί σωλήνες περιέχουν λυοφιλιωμένο παρασκεύασμα ηπαρίνης με χαρακτηρισμό USP, με πρόσθετο ενεργοποιητή, σταθεροποιητές και ρυθμιστικά διαλύματα.
- Κάθε σωλήνας R-HRT480P περιέχει το αντίστοιχο 6 μονάδων USP χοίρειας βλεννογονικής ηπαρίνης (3 μονάδες /mL σε αίμα), διατομική γαία, σταθεροποιητές και ρυθμιστικά διαλύματα.
- Κάθε σωλήνας R-HRT480PK περιέχει το αντίστοιχο 6 μονάδων USP χοίρειας βλεννογονικής ηπαρίνης (3 μονάδες /mL σε αίμα), καολίνη, σταθεροποιητές και ρυθμιστικά διαλύματα.

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

ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Για τις χειρουργικές επεμβάσεις ανοικτού θώρακος, τα δείγματα για την εκτέλεση δοκιμασιών HRT θα πρέπει να συλλέγονται μετά τη στερνοτομή[11]. Για κάθε άλλη εφαρμογή, τα δείγματα για την εκτέλεση δοκιμασιών HRT θα πρέπει να συλλέγονται από τη φλεβική γραμμή, αν αυτό είναι εφικτό. Σε όλες τις περιπτώσεις, προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η ακρίβεια της πρόβλεψης ηπαρίνης, η δοκιμασία HRT θα πρέπει να διεξαχθεί έως και τριάντα (30) λεπτά πριν από την έγχυση της ηπαρίνης. Αν σημειωθεί υπέρβαση του χρονικού διαστήματος των 30 λεπτών, η δοκιμασία HRT θα πρέπει να επαναληφθεί.

Υλικά που παρέχονται
- Δοκιμαστικός σωλήνας HRT (με ενεργοποίηση Celite ή καολίνη κατά περίπτωση).
- Φύλλο εργασίας HRT (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: FTCA510 (μαύρο πώμα) ή FTK-ACT (χρυσό πώμα), κατά περίπτωση.

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

Για τη συλλογή αίματος, ακολουθήστε πιστά την κατάλληλη τεχνική (Α ή Β):
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.

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 ηπαρίνης με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμασίας HRT και πληροφορίες που έχουν δοθεί από το χρήστη, καθώς και τα αποτελέσματα ACT αναφοράς. Αν χρησιμοποιείτε τον αναλυτή HEMOCHRON *Response* (εκδόσεις λογισμικού προγενέστερες της 2.0), το μοντέλο 401 ή 801, χρησιμοποιήστε το φύλλο υπολογισμού HRT που συνοδεύει το κιτ της δοκιμασίας για να υπολογίσετε τη δόση ηπαρίνης.

Αν χρησιμοποιείτε δοκιμασίες HRT με ενεργοποίηση Celite, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί δοκιμαστικός σωλήνας FTCA510 ACT (μαύρο πώμα). Αν χρησιμοποιείτε δοκιμασίες HRT με ενεργοποίηση καολίνη, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί δοκιμαστικός σωλήνας FTK-ACT (χρυσό πώμα).

Προτεινόμενο πρωτόκολλο
1. Εντός ενός χρονικού διαστήματος 30 λεπτών πριν από τον ηπαρινισμό του ασθενούς, εκτελέστε ταυτόχρονα μια δοκιμασία ACT αναφοράς (βλ. το ένθετο συσκευασίας του ACT για λεπτομέρειες) και μια δοκιμασία HRT για τον υπολογισμό της δόσης ενδοφλέβιας μαζικής χορήγησης (bolus) ηπαρίνης. Από τη σύριγγα συλλογής, διανείμετε ακριβώς 2,0 mL αίματος στο σωλήνα HRT. Ταυτόχρονα, πιέστε το κουμπί start (Έναρξη) της κατάλληλης υποδοχής του αναλυτή HEMOCHRON.
2. Ανακινήστε αμέσως τον δοκιμαστικό σωλήνα με δύναμη, αναστρέφοντάς τον δέκα φορές.
3. Τοποθετήστε τον δοκιμαστικό σωλήνα HRT στην κατάλληλη υποδοχή του αναλυτή HEMOCHRON. Περιστρέψτε γρήγορα το σωλήνα δεξιόστροφα. Για πρόσθετες πληροφορίες, δείτε το κατάλληλο εγχειρίδιο χρήσης του αντίστοιχου αναλυτή.
4. 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.
5. Ανακινήστε αμέσως τον δοκιμαστικό σωλήνα με δύναμη, αναστρέφοντάς τον δέκα φορές.
6. 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.
7. Όταν ακούσετε την ηχητική ένδειξη, καταγράψτε το αποτέλεσμα της δοκιμασίας.
8. Προσδιορίστε τη δόση ενδοφλέβιας μαζικής χορήγησης (bolus) ηπαρίνης. Δείτε την παρακάτω ενότητα "Υπολογισμοί δόσεων".
9. Εκτελέστε μια δοκιμασία ACT πέντε (5) λεπτά μετά την ενδοφλέβια μαζική χορήγηση ηπαρίνης για να επαληθεύσετε ότι έχει επιτευχθεί το επιθυμητό επίπεδο αντιπηκτικότητας. Σε περίπτωση που απαιτείται επακόλουθη δόση, ανατρέξτε στις πληροφορίες καθορισμού επακόλουθης δόσης παρακάτω.
10. Παρακολουθήστε τη δοκιμασία ACT σε όλες τις φάσεις του περιστατικού, εγχέοντας επακόλουθη δόση ηπαρίνης όταν κρίνεται αναγκαίο.

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 υπολογισμού HRT που συνοδεύει το συγκεκριμένο κιτ για να υπολογίσετε τη δόση ηπαρίνης.

Καθορισμός επακόλουθης δόσης
Αν δεν επιτευχθεί το επιθυμητό επίπεδο αντιπηκτικότητας ή εάν τα αποτελέσματα της δοκιμασίας ACT είναι κάτω από το επιθυμητό επίπεδο κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, μια επακόλουθη δόση ηπαρίνης μπορεί να καθοριστεί από τον αναλυτή HEMOCHRON *Response* (έκδοση λογισμικού 2.0 ή μεταγενέστερη) ή το μοντέλο 8000, ή μέσω εφαρμογής του εξής τύπου:

$$\text{Επακόλουθη δόση} = \frac{\text{Επιθυμητό επίπεδο ACT - Τρέχον επίπεδο ACT*}}{\text{(ACT μετά την ενδοφλέβια μαζική χορήγηση - ACT αναφοράς) / Αρχική δόση ηπαρίνης}}$$

*Τρέχον επίπεδο ACT = ACT μετά τη χορήγηση ηπαρίνης σε ασθενή πριν την παράκαμψη (bypass) ή ACT κατάστασης του ασθενούς κατά την παράκαμψη (bypass)

Θα πρέπει να εκτελεστεί δοκιμασία ACT 5 λεπτά μετά την έγχυση της επακόλουθης δόσης προκειμένου να επαληθευτεί ότι έχει επιτευχθεί το επιθυμητό επίπεδο αντιπηκτικότητας. Όπως και με οποιαδήποτε άλλη *in vitro* διαδικασία δοκιμασίας, τα αποτελέσματα της δοκιμασίας HRT δεν θα πρέπει σε καμία περίπτωση να αντικαθιστούν την κλινική κρίση του θεράποντος ιατρού.

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 HRT 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 HRT περιέχουν ενεργοποιητή σωματιδίων (Celite ή καολίνη) καθώς και υλικό βιολογικής προέλευσης (ηπαρίνη). 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.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΔΟΣΗΣ
Το αποτέλεσμα της δοκιμασίας HRT αποτελεί μια ένδειξη της ευαισθησίας του εκάστοτε ασθενούς στην ηπαρίνη. Οι χαμηλότερες τιμές HRT υποδεικνύουν ασθενή πιο ανθεκτικό στην ηπαρίνη για τον οποίο απαιτείται υψηλότερη δόση ενδοφλέβιας μαζικής χορήγησης (bolus) ηπαρίνης προκειμένου να φτάσει στα επιθυμητά επίπεδα αντιπηκτικότητας. Δημοσιευμένες κλινικές αναφορές έχουν αποδείξει ότι οι συνιστώμενες δόσεις HRT μπορεί να διαφοροποιηθούν από 50% έως 200% σε σχέση με τις τυπικές, εμπειρικές δόσεις.[5, 7].

Επαναληψιμότητα
Η αναπαραγωγιμότητα προσδιορίστηκε με χρήση του προϊόντος ποιοτικού ελέγχου HEMOCHRON για HRT.

	Επίπεδο 1				Επίπεδο 2			
R-HRT480P	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Συνδυασμός	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Συνδυασμός
N	3	3	5	11	3	3	5	11
Μέση τιμή	137	140	136	136	337	344	343	342
Τυπική απόκλιση	1,0	7,0	9,0	6,1	2,6	6,7	8,7	7,1
Συντελεστής μεταβλητότητας (CV%)	0,7	5,0	6,6	4,5	0,8	1,9	2,5	2,1
R-HRT480PK								
N	3	3	5	11	3	3	4	10
Μέση τιμή	139	134	131	134	336	331	326	331
Τυπική απόκλιση	0,6	2,9	1,0	3,4	10,0	12,4	0,8	8,8
Συντελεστής μεταβλητότητας (CV%)	0,4	2,2	0,8	2,5	3,0	3,8	0,3	2,7

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 HRT συνοψίζεται στον παρακάτω πίνακα. Το ποσοστό ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε η δόση όπως προσδιορίστηκε από τη δοκιμασία HRT με ενεργοποίηση καολίνη εμφανίζεται κάτω από την επικεφαλίδα "Χορήγηση προτεινόμενης δόσης"

Προσδιορισμός δόσης ηπαρίνης

Εργαστήριο	Αρ. ασθενών	Χορήγηση προτεινόμενης δόσης #	(%)	Επιθυμητό επίπεδο ACT	Ασθενείς που πλησίασαν το στόχο #	(%)	Δόση ηπαρίνης (x 1000IU) μέση τιμή ± ΤΑΕύρος τιμών
1	77	71	(92)	400	66	(93)	Δεν αναφέρθηκε
2	42	39	(93)	450	38	(97)	28,7 ± 10,6 12,5 – 68,0

Τα δεδομένα αυτά αντανακλούν την αποτελεσματικότητα προσδιορισμού δόσεων του συστήματος καολίνη παρουσία απροτινίνης. Αυξημένο εύρος τιμών αναμένεται σε μια μελέτη πληθυσμού λόγω της ευαισθησίας του εκάστοτε ασθενούς στην ηπαρίνη.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ
Η δοκιμασία HRT επηρεάζεται από την ακατάλληλη τεχνική κατά τη διαδικασία της δοκιμασίας. Απαιτείται σωστή ανάμειξη δείγματος/αντιδραστηρίου για ακριβείς δοκιμασίες με δυνατότητα αναπαραγωγής. Οι ακόλουθες συνθήκες ενδέχεται να επηρεάσουν τα αποτελέσματα των δοκιμασιών ή να οδηγήσουν σε λανθασμένη ερμηνεία των αποτελεσμάτων:
1. Μη αναμενόμενη προηγούμενη αντιπηκτικότητα με υψηλά επίπεδα ηπαρίνης. Μικρές ποσότητες ηπαρίνης στον ασθενή πριν από την εγχείρηση (ACT αναφοράς < 220 δευτερόλεπτα) δεν επηρεάζουν την ακρίβεια της προβλεπόμενης δόσης που απαιτείται για την επίτευξη του επιθυμητού χρόνου. Η δοκιμασία HRT μπορεί να χρησιμοποιηθεί αν ο χρόνος ACT αναφοράς είναι μικρότερος από 220 δευτερόλεπτα.
2. Το επίπεδο ακρίβειας της υπολογισμένης δόσης ηπαρίνης βάσει οποιασδήποτε μεθόδου απόκρισης στην ηπαρίνη επηρεάζεται από την ακρίβεια υπολογισμού του όγκου αίματος. Παρόλο που οι υπολογισμοί όγκου αίματος με βάση το φύλο, το ύψος και το βάρος είναι γενικά ακριβείς, είναι πιθανό να παρατηρηθεί ακραία διακύμανση στον αναμενόμενο όγκο αίματος σε ασθενείς με ασυνήθιστα υψηλές ή χαμηλές ποσότητες λιπώδους ιστού, υπερβολική ενδοφλέβια έγχυση υγρού καθώς και άλλες ιατρικές ή φυσιολογικές συνθήκες που επηρεάζουν τον όγκο του αίματος.
3. Άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι μεταβάλλουν τη φυσιολογική κατάσταση του ασθενούς (δηλ., νιτρογλυκερίνη, αναστολείς της πρωτεάσης) ενδέχεται να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της δοκιμασίας HRT ή τις απαιτήσεις ηπαρίνης. Όπως και με οποιαδήποτε άλλη *in vitro* διαδικασία δοκιμασίας, τα αποτελέσματα της δοκιμασίας HRT δεν θα πρέπει σε καμία περίπτωση να αντικαθιστούν την κλινική κρίση του θεράποντος ιατρού.
4. Για τους ασθενείς στους οποίους χορηγείται απροτινίνη θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν μόνο σωλήνες R-HRT480PK με ενεργοποίηση καολίνη. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με χρήση άλλων αντι-ινωδολυτικών παραγόντων.
5. Αναλύσεις *in vitro* μαρτυρούν μια αύξηση της προβλεπόμενης δόσης HRT σε συγκεντρώσεις απροτινίνης άνω των 500 KIU/mL αίματος όταν χρησιμοποιείται το σύστημα ενεργοποίησης καολίνη.8
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.

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.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. 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: 685-689, 1975
2. Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, Agarwal JB. Adequate heparinization during PTCA: Assessment using Activated Clotting Time. Cath and Cardiovasc Diag 18: 206-209, 1989.
3. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, Buss DH, Prough DJ, Cordell AR. Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 99: 518-527, 1990.
4. Jaques LB, Kavanagh LW. Variability of heparin preparations in clinical use. In: Present Status of Thrombosis, Its Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. R. Losito (ed.), pp. 171-180, 1973.
5. 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. 36-45, 1995.
6. Jobes DR, Etzioni DA, Stepsis LH, Dzien KE, Choy Y, Mancini J. Cost Effective Management of heparin/protamine in CP bypass: Analysis by type of surgery. Anesthesiology 85, No. 3A, 1996.
7. Zucker ML, Barrett CL, Bennett K, LaDuca FM. Utility of *in vitro* heparin and protamine titration for dosing during cardiopulmonary bypass surgery. J. Extra-Corp Tech 29: 176-180, 1997.
8. 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. 201-207, 1995.
9. 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.
10. Jobes DR, Aitken GL, Steven JM, Nicolson SC. Heparin sensitivity: Influence of patient age, source of heparin and previous treatment. Abstract, 14th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, July 4-9, 1993.
11. Gravlee GP, Whittaker CL, Mark LJ, Rogers AT, Royster RL, Harrison GA. Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision. Anesth Analg 71: 549-553, 1990.

HEMOCHRON®

Whole Blood Coagulation Systems

Test reakce na heparin (HRT)

Přibalová leták
Česky

URČENÉ POUŽITÍ
Test HEMOCHRON® HRT je určen pro diagnostické hodnocení odpovědi na dávku heparinu *in vitro*. HEMOCHRON HRT480 je určen k použití při invazivních kardiologických výkonech, které vyžadují střední až silnou systémovou heparinizaci. Stanovení HRT aktivovaná kaolinem mohou být též použita pro pacienty, jimž je podáván aprotinin. HRT480 je nutné používat s přístrojem HEMOCHRON model 401, 801, 8000 a *Response* v souladu s pokyny společnosti HEMOCHRON.

Pro diagnostické použiti *in vitro*

SOUHRN A VYSVĚTLENÍ
Antikoagulační účinky heparinu se využívají při mnoha invazivních výkonech k vyvážení trombotické tendence, která je výsledkem styku krve s cizorodými povrchy. Nutná úroveň antikoagulace se liší v závislosti na konkrétním výkonu a jeho trvání. Často se provádí stanovení aktivovaného času srážení (act) u pacienta na lůžku, jehož účelem je monitorování stavu antikoagulace před, během a po invazivním výkonu, aby bylo omezeno krvácení a trombotické komplikace. Byly zjištěny cílové časy act v každém zařízení[1, 2]. Stanovení poskytla ukazatel přiměřené antikoagulace tak, aby bylo zabráněno nadměrné heparinizaci. Vyšší koncentrace heparinu během výkonů, při nichž je použit mimotělní oběh, mohou souviset s vyššími pooperačními ztrátami krve[3], což dokládá důležitost přesné regulace heparinu ve stanoveném cílovém rozmezí.

I když je heparinová terapie pečlivě monitorována, je omezena nepředvídatelností, která vyplývá z rozdílů v různých heparinových přípravcích[4] i z velkých odchylek reakce pacientů. Bull, a kol.1 doložili, že množství heparinu požadované pro dosažení cílové úrovně antikoagulace během operace, při níž je použit mimotělní oběh, se mezi jednotlivými pacienty liší až trojnásobně. Regulace heparinové léčby založené na protokolech empirického dávkování (např. dávka/kg tělesné hmotnosti) bude u velkého počtu pacientů zcela nedostatečná[1].

Test reakce na heparin

Test HRT je možné použít současně s injekčním heparinovým přípravkem dodávaným nemocniční lékárnou. HRT slouží k predikci odpovídajících dávek heparinu tím, že hodnotí citlivost pacienta na heparin *in vitro* ve zkumavce HRT. Stanoví dávku heparinu potřebnou pro to, aby bylo i u rezistentních nebo citlivých pacientů dosaženo odpovídajícího cílového času ACT. Studie dokázaly, že použití systému RxDx poskytuje optimální výsledky a lepší klinické výstupy a vede tak ke snížení nákladů na chirurgické výkony[5, 6]. Údaje svědčí o tom, že provedení HRT tímto způsobem umožňuje přesnou predikci reakce na heparin in vivo na základě stanovení *in vitro*[7, 8].

Test HRT480 se dodává s aktivátory, a to buď s aktivátorem Celite® (křemelina), nebo kaolinem. Test HRT aktivovaný Celite 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 oběh, a může prodlužovat HRT aktivovaný křemelinou Celite. Na kaolin nemají přiměřené dávky aprotininu vliv. Test HRT aktivovaný kaolinem lze použít pro hodnocení reakce na dávku heparinu u pacientů bez ohledu na to, zda je jim podáván aprotinin či nikoli.

HRT se provádí pomocí přístroje HEMOCHRON pro monitorování koagulace plné krve, model 401, 801, 8000 nebo *Response*. HRT obsahuje reagencie potřebné pro provedení stanovení aktivovaného času srážení (ACT) a příslušné množství heparinu z prasečí střevní sliznice.

Test HRT je založen na principu křivky reakce na dávku tak, jak ji publikovali v roce 1975 Bull a kol[1]. Pro provedení stanovení výchozího ACT a HRT, který obsahuje 3 jednotky/mL heparinu, se používá plná krev pacienta. Křivka reakce na heparin je vytvořena pro konkrétního pacienta. Pomocí těchto výsledků a dat pacienta je stanovena potřebná dávka heparinu v jednotkách/mL pro konkrétního pacienta. Dávka bolusu se vypočte v závislosti na objemu krve pacienta a jeho pohlaví[9]. Lze ji vypočítat automaticky přístrojem HEMOCHRON *Response* (software verze 2.0 nebo vyšší) nebo 8000, nebo manuálně pomocí dodaného pracovního listu.

REAGENCIE
Zkumavky HEMOCHRON HRT jsou určeny pro použití s čerstvou plnou krví. Zkumavky obsahují lyofilizovaný heparin (USP), do něhož je přidán aktivátor, stabilizátory a pufry.

- Každá zkumavka R-HRT480P obsahuje ekvivalent 6 jednotek USP heparinu z prasečí sliznice (3 jednotky/mL krve), křemelinu, stabilizátory a pufry.
- Každá zkumavka R-HRT480PK obsahuje ekvivalent 6 jednotek USP heparinu z prasečí sliznice (3 jednotky/mL krve), kaolin, stabilizátory a pufry.

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

ODBĚR VZORKŮ A MANIPULACE S NIMI
POZNÁMKA: U výkonů, při nichž dochází ke sternotomii, je vzorky pro provedení stanovení HRT nutné odebírat po provedení sternotomie11. U všech dalších aplikací je vzorky pro provedení stanovení HRT nutné odebírat pokud možno z venózních hadiček. Ve všech případech je nutné provést stanovení HRT během třiceti (30) minut před podáním infúze heparinu, aby byla přesnost predikce dávky heparinu co nevyšší. Je-li interval 30 minut překročen, je nutné test HRT opakovat.

Dodávané materiály
- Zkumavka HRT (aktivovaná Celite nebo kaolinem, dle potřeby).
- Pracovní list HRT (pro manuální výpočet, dle potřeby).

Potřebné materiály
- HEMOCHRON *Response*, 8000, 801 nebo dva 401.
- Nesilikonované, neheparinizované 5mL stříkačky pro odběr vzorků krve.
- Rovné jehly velikosti 20 G nebo větší pro přenos vzorků krve do zkumavky.
- Zkumavka ACT: FTCA510 (černé víčko) nebo FTK-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 infúze.
 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.

POSTUP TESTU
Používáte-li přístroj HEMOCHRON *Response* (software verze 2.0 nebo vyšší) nebo 8000, software systému kvantifikuje dávku heparinu na základě výsledků HRT a informací zadaných uživatelem, a to společně s výsledky výchozího ACT. Používáte-li přístroj HEMOCHRON *Response* (software nižší verze než 2.0), 401 nebo 801, použijte při výpočtu dávky heparinu pracovní list HRT obsažený v této soupravě.

Používáte-li testy HRT aktivované křemelinou Celite, je nutné pro stanovení ACT použít zkumavky FTCA510 (černé víčko). Používáte-li testy HRT aktivované kaolinem, je nutné použít zkumavky FTK-ACT (víčko zlaté barvy).

Doporučený protokol
1. Během 30 minut před heparinizací pacienta současně proveďte stanovení výchozího ACT (podrobné údaje naleznete v příbalové informaci ACT) a HRT, aby bylo možné vypočítat bolusovou dávku heparinu. Ze stříkačky pro odběr vzorků vstříkněte přesně 2,0 mL krve do zkumavky HRT. Zároveň stiskněte tlačítko START pro příslušnou testovací jamku HEMOCHRON.
2. Okamžitě zkumavku desetkrát silně protřepejte nahoru a dolů.
3. Vložte zkumavku HRT do příslušné testovací jamky přístroje HEMOCHRON. Rychle otáčejte zkumavkou ve směru hodinových ručiček. Další informace naleznete v uživatelské příručce k příslušnému přístroji.
4. Ze stejné stříkačky pro odběr vzorků vstříkněte přesně 2,0 mL krve do zkumavky ACT. Zároveň stiskněte tlačítko START pro příslušnou testovací jamku HEMOCHRON.
5. Okamžitě zkumavku desetkrát silně protřepejte nahoru a dolů.
6. 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.
7. Po zaznění indikačního signálu zaznamenejte výsledky testu.
8. Určete bolusovou dávku heparinu. Další informace naleznete v části Výpočet dávky níže.
9. Proveďte stanovení ACT pět (5) minut po podání bolusové dávky heparinu, abyste ověřili, zda bylo dosaženo cílové úrovně antikoagulace. Pokud je nutná další dávka, přečtěte si informace uvedené v části Stanovení dalšího dávkování níže.
10. Po celou dobu monitorujte ACT a dle potřeby infúzně podejte další dávku heparinu.

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 heparinu pokyny na pracovním listu HRT obsaženém v této soupravě.

Stanovení dalšího dávkování

Pokud není dosaženo cílové úrovně antikoagulace nebo pokud jsou výsledky ACT během výkonu nižší než cílová úroveň, je možné další dávkování heparinu stanovit pomocí přístroje HEMOCHRON *Response* (software verze 2.0 nebo vyšší) nebo 8000, nebo podle dále uvedeného vzorce:

$$\text{Další dávka} = \frac{\text{Cílový ACT - Současný ACT*}}{\text{(ACT po podání bolusu - Výchozí ACT) / Počáteční dávka heparinu}}$$

*Současný ACT = Post-heparinový ACT pacienta před napojením na mimotělní oběh nebo stavový ACT (Status ACT) pacienta na mimotělním oběhu

Stanovení ACT je nutné provést 5 minut po podání infúze další dávky, aby bylo ověřeno, zda bylo dosaženo cílové úrovně antikoagulace. Stejně jako u jiných postupů stanovení *in vitro* by klinické výsledky HRT nikdy neměly nahradit klinický úsudek ošetřujícího lékaře.

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 ruka převede vzorek krve ze stříkačky.
3. Zkumavky HRT jsou vyrobeny ze skla. Při chybné manipulaci se mohou rozbít nebo prasknout. Zkumavky neupusťte ani s nimi neházejte.
4. Zkumavky HRT obsahují aktivátor z drobných částic (Celit nebo kaolin) a zároveň materiál biologického původu (heparin). S materiálem nemanipulujte, nerozprašujte jej, ani jej nepožívejte.
5. Všechny použité zkumavky, které obsahují lidskou krev, je nutné odhodit do schválených kontejnerů určených pro biologicky nebezpečné materiály.
6. Při plnění zkumavek vzorkem krve nesnímejte zátku.

PRACOVNÍ CHARAKTERISTIKY
Výsledek HRT je údajem o citlivosti konkrétního pacienta na heparin. Nižší hodnota HRT indikuje, že se jedná o pacienta s vyšší rezistencí na heparin, který potřebuje vyšší bolusovou dávku, aby u něj bylo dosaženo cílové úrovně antikoagulace. Publikované klinické zprávy prokázaly, že dávky doporučené na základě HRT se mohou lišit od standardní empirické dávky o 50 – 200 %.[5, 7]

Přesnost

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

	Úroveň 1				Úroveň 2			
R-HRT480P	Den 1	Den 2	Den 3	Celkem	Den 1	Den 2	Den 3	Celkem
N	3	3	5	11	3	3	5	11
Střední hodnota	137	140	136	136	337	344	343	342
Standardní odchylka	1,0	7,0	9,0	6,1	2,6	6,7	8,7	7,1
CV (%)	0,7	5,0	6,6	4,5	0,8	1,9	2,5	2,1
R-HRT480PK								
N	3	3	5	11	3	3	4	10
Střední hodnota	139	134	131	134	336	331	326	331
Standardní odchylka	0,6	2,9	1,0	3,4	10,0	12,4	0,8	8,8
CV (%)	0,4	2,2	0,8	2,5	3,0	3,8	0,3	2,7

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 předpokládaných na základě HRT je shrnuta v následující tabulce. Procento pacientů, jimž byla podána dávka vypočtená na základě testu HRT aktivovaného kaolinem, je uvedeno pod nadpisem „Dávkování dle doporučení“.

Dávkování heparinu

Pracoviště	Počet Pacientů	Dávkování Dle Doporučení #	(%)	Cílový Act	Počet Pacientů, U Nichž Bylo Dosaženo Cíle #	(%)	Dávka Heparinu (x 1000IU) stř. hodn.± SD Rozmezí
1	77	71	(92)	400	66	(93)	Nehlášeno
2	42	39	(93)	450	38	(97)	28,7 ± 10,6 12,5 – 68,0

Tyto údaje vyjadřují účinnost dávkování kaolinového systému v přítomnosti aprotininu. Ve studii populace se očekává široké rozmezí dávek v důsledku individuální citlivosti pacientů na heparin.

OMEZENÍ POSTUPU
Na HRT má vliv špatná technika postupu testu. Pro přesné a správné provedení testu je nutné dobře promíchat vzorek s činidlem. Dále uvedené podmínky mohou ovlivnit výsledky testů nebo jejich interpretaci:
1. Neočekávaná předchozí antikoagulace vysokými dávkami heparinu. Malé množství heparinu v oběhu pacienta před operací (výchozí ACT < 220 sekund) nebude mít na přesnost predikované dávky potřebné pro dosažení cílového času vliv. Test HRT lze použít, pokud je výchozí ACT nižší než 220 sekund.
2. Na úroveň přesnosti dávky heparinu vypočtené jakoukoli metodou stanovení odpovědi na dávku má vliv přesnost výpočtu objemu krve. I když výsledky výpočtu objemu krve v závislosti na pohlaví, výšce a hmotnosti bývají obvykle přesné, v dále uvedených případech mohou existovat obrovské odchylky předpokládaného objemu krve: u pacientů s neobvykle nízkým nebo vysokým množstvím tukové tkáně, při podání nadměrného množství tekutin infúzí a v dalších lékařských a fyziologických stavech, které mají vliv na objem krve.
3. Výsledky HRT nebo potřeba heparinu mohou být ovlivněny dalšími léky, o nichž je známo, že mění fyziologický stav pacienta (tj. nitroglycerin, inhibitory proteáz). Stejně jako u jiných postupů stanovení *in vitro* by klinické výsledky testů HRT nikdy neměly nahradit klinický úsudek ošetřujícího lékaře.
4. Pro pacienty, jimž je podáván aprotinin, lze použít pouze zkumavky aktivované kaolinem (R-HRT480PK). Nebyly provedeny studie, v nichž by byla použita další antifibrinolytika.
5. Analýzy *in vitro* ukázaly zvýšení dávky predikované na základě stanovení HRT při koncentracích aprotininu přesahujících 500 000 m.j./mL krve v případech, kdy byl použit systém aktivovaný kaolinem.[8]
6. Výsledky testů, které nesouhlasí s očekávanými hodnotami, je nutné verifikovat a poté hodnotit alternativními diagnostickými prostředky.

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 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 další kontrolu její 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.

SEZNAM LITERATURY

1. 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: 685-689, 1975
2. Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, Agarwal JB. Adequate heparinization during PTCA: Assessment using Activated Clotting Time. Cath and Cardiovasc Diag 18: 206-209, 1989.
3. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, Buss DH, Prough DJ, Cordell AR. Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 99: 518-527, 1990.
4. Jaques LB, Kavanagh LW. Variability of heparin preparations in clinical use. In: Present Status of Thrombosis, Its Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. R. Losito (ed.), pp. 171-180, 1973.
5. 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.
6. Jobes DR, Etzioni DA, Stepsis LH, Dzien KE, Choy Y, Mancini J. Cost Effective Management of heparin/protamine in CP bypass: Analysis by type of surgery. Anesthesiology 85, No. 3A, 1996.
7. Zucker ML, Barrett CL, Bennett K, LaDuca FM. Utility of *in vitro* heparin and protamine titration for dosing during cardiopulmonary bypass surgery. J. Extra-Corp Tech 29: 176-180, 1997.
8. Zucker ML, Walker C, Jobes D, LaDuca FM. Comparison of celite and kaolin based heparin and protamine dosing assays during cardiac surgery: The *in vitro* effect of aprotinin. J. Extra-Corp Tech 27: 201-207, 1995.
9. 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.
10. Jobes DR, Aitken GL, Steven JM, Nicolson SC. Heparin sensitivity: Influence of patient age, source of heparin and previous treatment. Abstract, 14th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, July 4-9, 1993.
11. Gravlee GP, Whittaker CL, Mark LJ, Rogers AT, Royster RL, Harrison GA. Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision. Anesth Analg 71: 549-553, 1990.

HEMOCHRON®

Whole Blood Coagulation Systems

Heparin hatásteszt (Heparin Response Test - HRT)

Csomaghoz mellékelt tájékoztató
Magyar

A FELHASZNÁLÁS CÉLJA
A HEMOCHRON® HRT *in vitro* végzett diagnosztikus eljárás során a heparin dózis által kifejtett hatás meghatározására használható. A HEMOCHRON HRT480-as olyan invazív kardiológiai eljárásokban használható, melyek mérsékelttől magas szintig terjedő szisztémás heparinizációt igényelnek. A kaolin-aktivált HRT minták aprotinin terápiában részesülő páciensek esetén is használhatók. A HRT480-as eszközöket a HEMOCHRON 401-es, 801-es, 8000-es és *Response* típusok esetén elfogadott HEMOCHRON eljárási irányelvek szerint szabad használni.

In vitro diagnosztikai használatra

ÖSSZEFOGLALÁS ÉS MAGYARÁZAT
A heparin alvadásgátló tulajdonságai számos invazív eljárásban használhatók, mert segítségével ellensúlyozni lehet a vér idegen felületekkel történő érintkezése során fennálló fokozott trombózis készségét. Az alvadásgátlás szükséges szintje az eljárással és az eljárás időtartamával együtt változik. Sok esetben az aktivált alvadási idő vizsgálatát (activated clotting time - act) a betegágynál kell elvégezni a véralvadás-gátlás állapotának nyomon követéséhez az invazív eljárások előtt, közben és után, a vérzéses és a trombózisos komplikációk elkerülése érdekében. Az act célértékeket minden beállításban[1,2] megadták, így a megfelelő véralvadás-gátlási szint megfelelően követhető, elkerülve a túlzott heparinizációt. A bypass eljárások során a magasabb heparin koncentráció nagyobb posztoperatív vérveszteséggel járhat együtt[3], a céltartományon belül lévő heparin hatásának megfelelően.

A szoros monitorozás ellenére a heparin kezelés hatékonyságát veszélyeztetheti a különböző heparin preparátumok természetes különbözősége, valamint a betegek heparinra[4] adott eltérő válasza. Bull és munkatársai[1] kimutatták, hogy a bypass műtét során a megfelelő szintű véralvadás-gátlás eléréséhez szükséges heparin mennyiség betegtől betegig háromszorosan változik. Nyilvánvaló, hogy szignifikáns betegszám esetén az empirikus adagolási protokollokra (pl. dózis/kg testsúly) alapozott heparin terápia nagyon pontatlan eredményekhez vezet.[1]

Heparin hatásteszt

A HRT az adott kórház gyógyszertára által biztosított intravénásan alkalmazható heparin készítménnyel együtt hajtható végre. A HRT a megfelelő heparin dózist a betegnek a HRT csőben található heparinra való érzékenységének *in vitro* kiértékeléséből határozza meg. Meghatározza azt a heparin dózist, amellyel a rezisztens, vagy az érzékeny beteg esetén is megfelelő ACT célérték érhető el. A tanulmányok azt mutatják, hogy az RxDx rendszer használata optimális meghatározásokhoz és jobb klinikai eredményekhez vezet, csökkentve a sebészeti beavatkozás költségeit[5, 6]. Az adatok szerint a HRT ilyen módon történő elvégzése az *in vitro* minta alapján a heparinra adott in vivo válasz pontos előrejelzését teszi lehetővé[7,8].

A HRT480-as teszt Celite® (kovaföld), vagy kaolin aktivátorokkal állnak rendelkezésre. A Celite-aktivált HRT teszt nem használható a proteáz-inhibitor aprotinin esetében (Trasylol®, Bayer Corporation), melyet a műtét utáni vérzés csökkentésére alkalmaznak, különösen a kardiopulmonáris bypass műtét során, és meghosszabbítja a Celite-aktivált HRT-t. A mérsékelt aprotinin dózis nincs hatással a kaolinra. A kaolin-aktivált HRT a heparin dózisra adott válasz kiértékeléséhez használható, függetlenül attól, hogy a páciens részesült-e, vagy sem aprotinin kezelésben.

A HRT a HEMOCHRON teljes vér alvadási műszerek 401, 801, 8000, vagy *Response* típusaival végezhető el. A HRT az ACT végrehajtásához szükséges reagenseket, valamint sertés intesztinális nyálkahártyából nyert heparint tartalmaz.

A HRT a Bull és munkatársai által 1975-ben[1] közzétett dózishatás görbe alapelvére épül. A beteg teljes vérének felhasználásával egy alapérték ACT-t határoznak meg, majd 3 egység/mL heparin hozzáadásával egy HRT-t végeznek. A heparin hatásgörbe az adott beteg számára kerül meghatározásra. Ezen eredmények és a páciens adatai alapján kerül meghatározásra a beteg egyéni, egység/mL alapú heparin szükséglete. A bolus dózist a beteg vérvolumene és neme[9] alapján kell kiszámolni. Ezt a HEMOCHRON *Response* (2.0-ás, vagy későbbi szoftververzió), vagy 8000 automatikusan kiszámolja. A mennyiség manuálisan is kiszámítható a rendelkezésre álló munkalap segítségével.

REAGENSEK
A HEMOCHRON HRT tesztcsöveket friss teljes vérrel kell használni. A tesztcsövek liofilizált, aktivátorral, stabilizátorokkal és pufferekkel ellátott, USP (United States Pharmacopeia) heparin preparátumot tartalmaznak.
- Az egyes R-HRT480P csövek 6 USP egységgel megegyező, sertés nyálkahártyából nyert heparint (3 egység/mL a vérben), kovaföldet, stabilizátorokat és puffereket tartalmaznak.
- Az egyes R-HRT480PK csövek 6 USP egységgel megegyező, sertés nyálkahártyából nyert heparint (3 egység/mL a vérben), kaolint, stabilizátorokat és puffereket tartalmaznak.

TÁROLÁS ÉS STABILITÁS
A HEMOCHRON HRT tesztcsöveket ellenőrzött szobahőmérsékleten kell tárolni (15 - 30°C). A HRT csövek a megjelölt lejárati dátumig használhatók. Ne tegye ki a HRT készleteket hosszú ideig 30°C értéket meghaladó hőmérsékletnek.

MINTAGYŰJTÉS ÉS KEZELÉS
MEGJEGYZÉS: Nyitott mellkasi eljárások esetén a HRT elvégzéséhez a mintákat szternotómia után[11] kell begyűjteni. A többi alkalmazás esetén a HRT elvégzéséhez a mintákat lehetőség szerint vénásan kell begyűjteni. Az összes esetben a heparin előrejelzés pontosságának maximalizálásához a HRT-t a heparin infúzió előtt harminc (30) percen belül el kell végezni. A 30 perc meghaladása esetén a HRT tesztet meg kell ismételni.

Rendelkezésre álló anyagok
- HRT tesztcső (Celite, vagy kaolin-aktivált).
- HRT munkalap (manuális számításokhoz, ha szükséges).

Szükséges anyagok
- HEMOCHRON *Response*, 8000-es, 801-es, vagy két 401-es eszköz.
- Szilikonmentes, nem heparinizált 5 mL-es fecskendők a vérminta begyűjtéséhez.
- #20 G-s, vagy nagyobb egyenes tű a vérminta tesztcsőbe történő juttatásához.
- ACT tesztcső: FTCA510 (fekete felső rész), vagy FTK-ACT (aranyszínű felső rész).

Vigyázat: Minden óvintézkedést meg kell tenni a megfelelő fecskendőtechnika alkalmazásához a véletlenszerű tűszúrás elkerülése érdekében.

Vérvételkor kövesse a megfelelő technikát (A, vagy B):

A. Behelyezett vénás, vagy artériás hozzáférés. (Ne vegyen vért közvetlenül heparinizált, vagy heparin-dugóval lezárt artériás, vagy vénás hozzáférésből)
 1. Szükség esetén szüntesse meg a folyadékok csepegését.
 2. Kétfecskendős technikát alkalmazva töltsön fel két 5 mL-es fecskendőt, majd dobja el az első fecskendőt.

B. Külső artériás, vagy vénás hozzáférés.
 1. Töltse fel vérrel a hozzáférést 5 mL vér levételével, majd dobja el.
 2. Vegyen le 5 mL teljes vért egy 5 mL-es fecskendőbe.

A TESZT ELVÉGZÉSE
Ha a HEMOCHRON *Response* (2.0-ás, vagy újabb szoftververzió), vagy 8000-es eszközt használ, a rendszerszoftver a HRT teszteredményekre és a felhasználói információkra alapozva, az alapérték ACT eredményekre alapozva mennyiségileg meghatározza a heparin dózist. Ha a HEMOCHRON *Response* (2.0-ás verziónál korábbi szoftver), 401-es és 801-es eszközt használ, a heparin dózis kiszámításához kövesse a HRT munkalapon található utasításokat.

Ha Celite-aktivált HRT teszteket használ, FTCA510-es (fekete felső rész) ACT-t kell használni. Ha kaolin-aktivált HRT teszteket használ, FTK-ACT (aranyszínű felső rész) eszközt kell használni.

Javasolt protokoll
1. A beteg heparinizációja előtt 30 percen belül egyidejűleg el kell végezni az alapérték ACT-t (lásd az ACT csomaghoz mellékelt tájékoztatót) és a HRT-t a heparin bolus dózis kalkulációjához. A gyűjtőfecskendőből adagoljon pontosan 2,0 mL vért a HRT csőbe. Ezzel egyidőben nyomja meg a megfelelő HEMOCHRON tesztelőhely START gombját.
2. A tesztcsövet azonnal rázza fel erőteljesen oda-vissza tízszer.
3. Helyezze a HRT tesztcsövet a megfelelő HEMOCHRON mérőhelyre. Gyorsan forgassa el a csövet az óramutató járásával megegyező irányban. További tájékoztatás a műszer használati utasításában található.
4. A gyűjtőfecskendőből adagoljon pontosan 2,0 mL vért az ACT csőbe. Ezzel egyidőben nyomja meg a megfelelő HEMOCHRON tesztelőhely START gombját.
5. A tesztcsövet azonnal rázza fel erőteljesen oda-vissza tízszer.
6. Helyezze az ACT tesztcsövet a megfelelő HEMOCHRON mérőhelyre. Gyorsan forgassa el a csövet az óramutató járásával megegyező irányban. További tájékoztatás a műszer használati utasításában található.
7. A hangjelzés után jegyezze fel a teszteredményt.
8. Határozza meg a heparin bolus dózist. Tekintse meg a dóziskalkulációt az alábbiakban.
9. Végezzen egy ACT meghatározást öt (5) perccel a heparin bolus után a véralvadás-gátlás elért célszintjének leellenőrzése érdekében. Ha további dózisra van szükség, tekintse meg a további dózissal kapcsolatos információt az alábbiakban.
10. Kövesse nyomon folyamatosan az ACT-t, és szükség esetén adagoljon további heparin dózist.

Dóziskalkulációk

Ha HEMOCHRON *Response* (2.0-ás, vagy későbbi szoftververzió) eszközt használ, az automatikus kalkulációs rendszer használatával kapcsolatos részletes utasításokért tekintse meg a HEMOCHRON *Response* RxDx kezelői kézikönyvet. Ha HEMOCHRON 8000 eszközt használ, kövesse a műszer kezelői kézikönyvében található utasításokat. Ha a HEMOCHRON *Response* (2.0-ás verziónál korábbi szoftver), 401-es, vagy 801-es eszközt használ, a heparin dózis kiszámításához kövesse a HRT munkalapon található utasításokat.

További dózis

Ha a véralvadás-gátlás célszintjét nem sikerült elérni, vagy ha az eljárás során az ACT eredmények a célérték alá esnek, a további heparin dózist a HEMOCHRON *Response* (2.0-ás, vagy újabb szoftververzió), vagy 8000 segítségével, vagy az alábbi képlettel lehet meghatározni.

$$\text{További dózis} = \frac{\text{cél ACT - aktuális ACT*}}{\text{(Bolus utáni ACT - alapérték ACT) / eredeti heparin dózis}}$$

*Aktuális ACT = a bypass előtt álló beteg heparin utáni ACT-je, vagy a bypass-nak alávetett beteg ACT státusza

A további dózis infúziója után 5 perccel ACT maghatározást kell végezni a véralvadásgátlás elért célszintjének ellenőrzése érdekében. Akárcsak bármilyen más *in vitro* teszteljárás esetén, a HRT eredmények soha nem helyettesíthetik az orvos klinikai ítéletét.

A TERMÉK HASZNÁLATÁVAL KAPCSOLATOS FIGYELMEZTETÉSEK
MEGJEGYZÉS: Mindig tartsa be az általános óvintézkedéseket.
1. A vérmintát megfelelő tű segítségével kell átjuttatni a dugón.
2. A vérátvitelhez mindig kétkezes technikát használjon. Egyik kezével tartsa meg biztonságosan a csövet, miközben a másikkal kiüríti a fecskendőből a vérmintát.
3. A HRT tesztcsövek üvegből készültek. Ha nem megfelelően kezelik, a csövek eltörhetnek, vagy megrepedhetnek. A csöveket ne ejtse le, és ne dobálja.
4. A HRT tesztcsövek részecskeaktivátort (Celite, vagy kaolin), valamint biológiai eredetű anyagot (heparin) tartalmaznak. Az anyagot ne kezelje, ne permetezze szét, és ne nyelje le.
5. Az összes használt, emberi vért tartalmazó tesztcsövet arra a célra alkalmas biológiai hulladékgyűjtő tartályba kell kidobni.
6. A vérminta csőbe történő bejuttatásakor a dugókat nem szabad eltávolítani.

TELJESÍTMÉNYJELLEMZŐK
A HRT eredmény az egyéni beteg heparin érzékenységét jelöli. Az alacsonyabb HRT értékek a heparinnak jobban ellenálló beteget jelölnek, ezért a véralvadás-gátlás célszintjének eléréséhez ebben az esetben nagyobb heparin bolus dózist kell adagolni. A közzétett klinikai jelentések azt mutatják, hogy a HRT által javasolt dózisok a szabványos empirikus dózisokhoz képest 50% és 200% között változhatnak.[5, 7]

Pontosság

A reproduktibilitás a HEMOCHRON HRT minőségellenőrzéssel lett meghatározva.

	1. szint				2. szint			
R-HRT480P	1. nap	2. nap	3. nap	Kombinált	1. nap	2. nap	3. nap	Kombinált
N	3	3	5	11	3	3	5	11
Átlag	137	140	136	136	337	344	343	342
Standard dev.	1,0	7,0	9,0	6,1	2,6	6,7	8,7	7,1
CV%	0,7	5,0	6,6	4,5	0,8	1,9	2,5	2,1
R-HRT480PK								
N	3	3	5	11	3	3	4	10
Átlag	139	134	131	134	336	331	326	331
Standard dev.	0,6	2,9	1,0	3,4	10,0	12,4	0,8	8,8
CV%	0,4	2,2	0,8	2,5	3,0	3,8	0,3	2,7

Kaolin-akivált dózis eredmények aprotininnal kezelt, szívsebészeti beavatkozáson átesett betegek esetén

Az intézményi jóváhagyást követően a klinikai adatok két helyen kerültek begyűjtésre. A dóziskalkulációkat az egyes vizsgálati helyeken a perfúziós műveleteket elvégző, a mintákat kezelő személy végezte el manuálisan.

A HRT -becsült dózisok hatékonysága az alábbi táblázatban van összefoglalva. Azoknak a betegeknek a százaléka, akik a kaolin HRT-tesztek által javasolt dózissal megegyező dózist kaptak, a “Javasoltnak megfelelően dózírozott betegek” fejléc alatt tekinthető meg.

Heparin dózis

Vizsgálati Hely	# Páciensek	A Javasoltnak Megfelelően Dozírozottak #	(%)	Cél Act	A Céltartományt Elért Betegek #	(%)	Heparin Dózis (x 1000IU) átlagos ± SD Tart.
1	77	71	(92)	400	66	(93)	Nem tapasztalt
2	42	39	(93)	450	38	(97)	28,7 ± 10,6 12,5 – 68,0

Ezek az adatok a kaolin rendszer adagolásának hatékonyságát jelzik aprotinin jelenlétében. Széles dózistartományokra lehet számítani a populációs vizsgálatok alapján az egyes páciensek heparin érzékenysége miatt.

AZ ELJÁRÁS KORLÁTAI
A HRT-re hatással van, ha nem megfelelően végzik el az eljárást. A pontos és megfelelő tesztelés érdekében a mintát/reagenst megfelelően össze kell keverni. A következő körülmények hatással vannak a teszteredményekre, vagy félrevezethetik a teszt értelmezését:
1. Figyelembe nem vett előzetes véralvadás-gátlás magas szintű heparinnal. A műtét előtt álló beteg alacsony heparinszintje (alapérték ACT < 220 másodperc) nincs hatással a célérték eléréséhez szükséges előrejelzett dózis pontosságára. A HRT használható, ha az alapérték ACT kisebb, mint 220 másodperc.
2. A kiszámolt heparin dózis pontossági szintjére bármilyen dózishatást vizsgáló módszer esetén hatással van a vérvolumen becslésének pontossága. Bár a legtöbb esetben a nemre, magasságra és súlyra alapozott vérvolumen kalkuláció pontos eredményhez vezet, a becsült vérvolumen értékekben szélsőséges változások tapasztalhatók azon betegek esetén, akik szokatlanul nagy, vagy kis mennyiségű zsírszövettel rendelkeznek, akik nagy mennyiségű intravénás vérinfúzióban részesültek, illetve egyéb, a vérvolumenre ható orvosi, vagy fiziológiai körülményeknek lettek kitéve.
3. A HRT eredményekre, vagy a heparin szükségletekre a beteg fiziológiai állapotát megváltoztató gyógyszerek (pl. nitroglicerin, proteáz-inhibitorok) is hatással lehetnek. Mint bármilyen más *in vitro* teszteljárás esetén, a HRT teszteredmények soha nem helyettesíthetik az orvos klinikai ítéletét.
4. Csak kaolin-aktivált (R-HRT480PK) csövek használhatók az aprotinin kezelésben részesült páciensek esetén. Egyéb antifibrinolitikus hatóanyagokkal kapcsolatban nem végeztek tanulmányokat.
5. Kaolin-aktivált rendszer[8] használatakor az *in vitro* analízisek során a HRT által előrejelzett dózisok emelkedését észlelték 500 KIU/mL-t meghaladó aprotinin vérkoncentráció esetén.
6. Az elvárt értékekkel nem egyező teszteredményeket le kell ellenőrizni, majd ezt követően alternatív diagnosztikai módszerekkel ki kell értékelni.

MINŐSÉGELLENŐRZÉS (QC)
A rutin minőségtesztnek és a nyomon követésnek az átfogó minőségbiztosítási program részének kell lennie. A HEMOCHRON® teljes vérkoagulációs rendszerek minőségellenőrzési termékei a rutin minőségellenőrzést kényelmessé és elérhetővé teszik.

A műszer napi minőségellenőrzése

A HEMOCHRON műszereket kétszintes ellenőrzésnek kell alávetni minden 8 óra üzemidő után.

A napi minőségellenőrzés elősegítéséhez elektromos rendszert ellenőrző csövek állnak rendelkezésre, amelyek segítségével a műszeren többszintes (szokásos és a szokásostól eltérő) minőség-ellenőrzés hajtható végre. Hőmérsékletellenőrző cső is rendelkezésre áll, amellyel hathavonta ellenőrizhető a műszer által fenntartott megfelelő 37°C ± 1°C hőmérséklet. A hőmérséklet ellenőrző rendszer hibáit a rendszer a műszer LCD képernyőjén jeleníti meg.

A HEMOCHRON tesztcsövek minőségellenőrzése

Használat előtt a HEMOCHRON tesztcsöveket legalább egyszer érvényesíteni kell. Ezt a megfelelő HEMOCHRON folyadékminőség ellenőrző berendezéssel kell elvégezni. A tesztcsövek elfogadható teljesítmény tartományait a HEMOCHRON minőségellenőrzési termékkészlet részeként mellékelik. Az egyes tesztcső-dobozok ellenőrzése után ki kell tölteni az egyes tesztcső-dobozok oldalán található „Performance verified” (teljesítmény leellenőrizve) mezőt. A doboz ezzel leellenőrizettnek (IN CONTROL) tekinthető, és további folyadékminőség tesztre csak akkor van szükség, ha a klinikai eredményekben eltérés mutatkozik.

MEGJEGYZÉS: Ha egy szállítás során több doboz érkezik, a használat előtt javasolt az összes doboz érvényesítése.

HIVATKOZÁSOK

1. 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: 685-689, 1975
2. Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, Agarwal JB. Adequate heparinization during PTCA: Assessment using Activated Clotting Time. Cath and Cardiovasc Diag 18: 206-209, 1989.
3. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, Buss DH, Prough DJ, Cordell AR. Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 99: 518-527, 1990.
4. Jaques LB, Kavanagh LW. Variability of heparin preparations in clinical use. In: Present Status of Thrombosis, Its Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. R. Losito (ed.), pp. 171-180, 1973.
5. 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.
6. Jobes DR, Etzioni DA, Stepsis LH, Dzien KE, Choy Y, Mancini J. Cost Effective Management of heparin/protamine in CP bypass: Analysis by type of surgery. Anesthesiology 85, No. 3A, 1996.
7. Zucker ML, Barrett CL, Bennett K, LaDuca FM. Utility of *in vitro* heparin and protamine titration for dosing during cardiopulmonary bypass surgery. J. Extra-Corp Tech 29: 176-180, 1997.
8. Zucker ML, Walker C, Jobes D, LaDuca FM. Comparison of celite and kaolin based heparin and protamine dosing assays during cardiac surgery: The *in vitro* effect of aprotinin. J. Extra-Corp Tech 27: 201-207, 1995.
9. 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.
10. Jobes DR, Aitken GL, Steven JM, Nicolson SC. Heparin sensitivity: Influence of patient age, source of heparin and previous treatment. Abstract, 14th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, July 4-9, 1993.
11. Gravlee GP, Whittaker CL, Mark LJ, Rogers AT, Royster RL, Harrison GA. Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision. Anesth Analg 71: 549-553, 1990.

HEMOCHRON®

Whole Blood Coagulation Systems

Test odpowiedzi na heparynę (HRT)

Ulotka informacyjna
Polski

PREZENACZENIE
HEMOCHRON® HRT przeznaczony jest do oceny odpowiedzi na diagnostyczną dawkę heparyny *in vitro*. Test HEMOCHRON HRT480 przeznaczony jest do stosowania w zabiegach kardiologii inwazyjnej wymagających od umiarkowanego do wysokiego stopnia układowej heparynizacji. Aktywowany kaolinem test HRT może być również stosowany u pacjentów otrzymujących aprotyninę. Test HRT480 powinien być stosowany zgodnie z ustalonymi wytycznymi HEMOCHRON z modelami urządzenia HEMOCHRON 401, 801, 8000 oraz *Response*.

Do diagnostyki *in vitro*

STRESZCZENIE I WYJAŚNIENIA
Przeciwkrzepliwe właściwości heparyny wykorzystywane są w wielu zabiegach inwazyjnych w celu zrównoważenia skłonności krwi do krzepnięcia, jaka pojawia się przy zetknięciu się krwi z obcymi powierzchniami. Niezbędny poziom działania przeciwkrzepliwego zależy od rodzaju zabiegu, jak również od czasu jego trwania. W celu monitorowania działania przeciwkrzepliwego wykonuje się na bieżąco częste oznaczenia aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT) przed, podczas oraz po zabiegach inwazyjnych, w celu zminimalizowania krwawienia i powikłań zakrzepowych. Docelowe wartości ACT zostały ustalone indywidualnie w każdej sytuacji[1, 2], co zapewnia wskaźnik właściwego działania przeciwkrzepliwego i uniknięcie przedawkowania heparyny. Wyższe stężenie heparyny podczas zabiegów pomostowania wieńcowego może się wiązać z większą utratą krwi po operacji3, co podkreśla znaczenie precyzyjnego regulowania ilości heparyny w docelowym zakresie stężeń.

Nawet przy dokładnym monitorowaniu skuteczność leczenia heparyną jest upośledzona przez pewien stopień nieoznaczoności, wynikający z niemożliwych do uniknięcia zmian w różnych preparatach heparyny[4],jak również z dużej różnorodności reakcji pacjenta. Bull i wsp.[1] wykazali, że ilość heparyny wymagana do osiągnięcia docelowego poziomu działania przeciwkrzepliwego podczas operacji pomostowania wieńcowego może różnić się nawet trzykrotnie, w zależności od pacjenta. Oczywiste jest, że prowadzenie terapii heparynowej w oparciu o empiryczne protokoły dawkowania (np. dawka/kg masy ciała) będzie w dużym stopniu nieodpowiednie u znaczącej liczby pacjentów[1].

Test odpowiedzi na heparynę

Test HRT może być przeprowadzony z użyciem preparatu heparyny do wstrzyknięć dostarczonego przez aptekę szpitalną. Test HRT umożliwia określenie prawidłowego dawkowania heparyny, umożliwiając ocenę *in vitro* podatności pacjenta na heparynę zawartą w probówce HRT. Określa w ten sposób dawkę heparyny konieczną do przywrócenia docelowej wartości ACT nawet u pacjentów opornych lub wrażliwych na heparynę. Badania wykazały, że zastosowanie systemu RxDx daje optymalne wyniki i lepszy efekt kliniczny, zmniejszając w ten sposób koszty operacji[5, 6].

Dane wskazują, że wykonanie testu HRT w ten sposób umożliwia dokładne przewidzenie reakcji in vivo na heparynę na podstawie testu *in vitro* [7, 8].
Test HRT480 dostępny jest albo z aktywatorem Celite® (ziemia okrzemkowa), albo z aktywatorami kaolinowymi.

Testy HRT aktywowane Celite nie są przewidziane do stosowania z inhibitorem proteaz serynowych, aprotyniną (Trasylol®, Bayer Corporation), która może być zastosowana w celu zmniejszenia krwawienia pooperacyjnego, zwłaszcza podczas operacji w krążeniu pozaustrojowym, oraz która może wydłużyć działanie testu HRT aktywowanego Celite. Umiarkowane dawki aprotyniny nie mają żadnego wpływu na kaolin. Testy HRT aktywowane kaolinem mogą być stosowane w celu oceny dawki heparyny u wszystkich pacjentów, niezależnie od tego, czy otrzymywali aprotyninę, czy też nie.

Test HRT przeprowadzany jest z zastosowaniem modeli 401, 801, 8000 lub *Response* urządzenia HEMOCHRON do badania krzepliwości pełnej krwi. Probówka HRT zawiera odczynniki niezbędne do przeprowadzenia testu ACT oraz odpowiednią ilość heparyny pochodzącą z błony śluzowej jelita świni.

Test HRT oparty jest na zasadzie krzywej odpowiedzi na dawkę, opublikowanej przez Bulla i wsp.w 1975roku [1]. Do wykonania wyjściowego oznaczenia ACT używa się pełnej krwi pacjenta oraz HRT zawierającą heparynę w ilości 3 jednostek/mL. Krzywa dawki heparyny wykreślana jest indywidualnie dla każdego pacjenta. W oparciu o te wyniki oraz dane pacjenta określa się zapotrzebowanie na heparynę (w jednostkach/mL) u konkretnego pacjenta. Dawka do podania w bolusie obliczana jest w oparciu o objętość krwi oraz płeć pacjenta[9]. Dawka ta może być obliczona automatycznie przez urządzenie HEMOCHRON *Response* (wersja oprogramowania 2.0 lub wyższa) lub 8000, albo też ręcznie, z zastosowaniem załączonego arkusza.

ODCZYNNIKI
Probówki testowe HEMOCHRON HRT przewidziane są do zastosowania ze świeżą pełną krwią. Probówki testowe zawierają liofilizowany preparat heparyny USP oraz dodany aktywator, stabilizatory i substancje buforujące.
- Każda probówka R-HRT480P zawiera ilość heparyny z błony śluzowej wieprzowego jelita równoważną 6 jednostkom USP (3 jednostki/mL we krwi), ziemię okrzemkową, stabilizatory i substancje buforujące.
- Każda probówka testowa R-HRT480PK zawiera ilość heparyny z błony śluzowej wieprzowego jelita równoważną 6 jednostkom USP (3 jednostki/mL we krwi), kaolin, stabilizatory i substancje buforujące.

PRZECHOWYWANIE I STABILNOŚĆ
Probówki testowe HEMOCHRON HRT należy przechowywać w kontrolowanej temperaturze pokojowej (15° - 30°C). Probówki HRT zachowują stabilność do upływu zaznaczonej daty ważności. Należy unikać dłuższego narażenia zestawów HRT na temperaturę przekraczającą 30°C.

POBIERANIE I OBCHODZENIE SIĘ Z PRÓBKAMI
UWAGA: W przypadku zabiegów z otwarciem klatki piersiowej, próbki do wykonania testu HRT należy pobrać po przecięciu mostka[11]. Do wszystkich innych zastosowań, próbki do testu HRT powinny być w miarę możliwości pobrane z wkłucia żylnego. We wszystkich przypadkach, w celu zachowania maksymalnie dokładnego określenia dawki heparyny, test HRT powinien być wykonany w ciągu 30 minut przed wlewem heparyny. Jeżeli czas ten zostanie przekroczony, test HRT należy powtórzyć.

Dostarczone materiały
- Probówka testowa HRT (aktywator: Celite lub kaolin, w zależności od potrzeb).
- Arkusz HRT do ręcznych obliczeń, o ile konieczny.

Wymagane materiały
- Urządzenie HEMOCHRON *Response*, 8000, 801 lub dwa urządzenia modelu 401
- Strzykawki 5 mL do pobierania próbek krwi; nie powlekane silikonem, nie heparynizowane.
- Prosta igła o rozmiarze 20G lub większa do przeniesienia próbki krwi do probówki testowej.
- Probówka testowa ACT:

FTCA510 (czarny korek) lub FTK-ACT (złoty korek), w zależności od potrzeb.

Uwaga: Należy zachować wszelkie środki ostrożności, aby obchodzić się ze strzykawkami w sposób właściwy i uniknąć przypadkowego zakłucia igłą.

Aby pobrać krew, należy zastosować jedną z dwóch odpowiednich technik (A lub B):

A. Założone na stale wkłucie żylne lub tętnicze. (Nie pobierać krwi z heparynizowanego wkłucia lub stałego wkłucia przepłukiwanego heparyną).
 1. W razie potrzeby przerwać wlew płynów.
 2. Zastosować technikę dwóch strzykawek; pobrać dwie 5mL strzykawki krwi, i wyrzucić pierwszą strzykawkę.

B. Port wkłucia do obiegu pozaustrojowego.
 1. Przepłukać wkłucie do krążenia pozaustrojowego, odciągając i wyrzucając 5 mL krwi.
 2. Pobrać 5 mL pełnej krwi do strzykawki 5 mL.

PROCEDURA WYKONANIA TESTU
W przypadku korzystania z urządzenia HEMOCHRON *Response* (wersja oprogramowania 2.0 lub wyższa) lub 8000, oprogramowanie systemu ustali wielkość dawki heparyny w oparciu o wyniki HRT i informacje wprowadzone przez użytkownika, równolegle z wyjściowymi wynikami ACT. W przypadku korzystania z urządzenia HEMOCHRON *Response* (wersja oprogramowania niższa niż 2.0), 401lub 801, należy wyliczyć dawkę heparyny korzystając z załączonego do zestawu arkusza obliczeniowego HRT.

Jeżeli używane są testy HRT aktywowane Celite, należy zastosować test ACT FTCA510 (czarny korek). Jeżeli używane są testy HRT aktywowane kaolinem, należy zastosować test FTK-ACT (złoty korek).

Zalecany protokół postępowania

1. W ciągu 30 minut przed podaniem heparyny należy u pacjenta wykonać jednocześnie oznaczenie wyjściowego ACT (szczegóły: patrz ulotka do zestawu ACT) oraz wyliczenie dawki heparyny do podania w bolusie. Ze strzykawki z pobraną krwią wstrzyknąć dokładnie 2,0 mL krwi do probówki HRT. W tym samym momencie wcisnąć przycisk START odpowiedniej studzienki testowej HEMOCHRON.
2. Natychmiast zmieszać zawartość probówki wstrząsając ją energicznie dziesięć razy.
3. Wsunąć probówkę HRT do odpowiedniej studzienki testowej urządzenia HEMOCHRON. Szybko obrócić próbówkę zgodnie z ruchem wskazówek zegara. Dodatkowe informacje znajdują się we właściwej instrukcji obsługi urządzenia.
4. Z tej samej strzykawki z pobraną krwią wstrzyknąć dokładnie 2,0 mL krwi do probówki testowej ACT. W tym samym momencie wcisnąć przycisk START odpowiedniej studzienki testowej HEMOCHRON.

6. Natychmiast zmieszać zawartość próbówki wstrząsając ją energicznie dziesięć razy. Wsunąć probówkę ACT do odpowiedniej studzienki testowej urządzenia HEMOCHRON. Szybko obrócić probówkę zgodnie z ruchem wskazówek zegara. Dodatkowe informacje znajdują się we właściwej instrukcji obsługi aparatu.
7. Gdy wskaźnik wyda dźwięk, zanotować wynik testu.
8. Określić dawkę heparyny do podania w bolusie. Patrz “Wyliczenie dawki” poniżej.
9. Wykonać oznaczenie ACT pięć (5) minut po podaniu heparyny w bolusie, aby potwierdzić osiągnięcie docelowego poziomu działania przeciwkrzepliwego. Jeżeli konieczna jest kolejna dawka, patrz: “Kolejne dawki” poniżej.
10. Monitorować ACT przez cały czas zabiegu, w razie potrzeby podając we wlewie kolejne dawki heparyny.

Wyliczenie dawki

Jeżeli używane jest urządzenie HEMOCHRON *Response* (wersja oprogramowania 2.0 lub wyższa), skorzystać z instrukcji obsługi HEMOCHRON *Response* RxDx zawierającej dokładne wskazówki na temat obsługi tego automatycznego systemu obliczeniowego. Jeżeli używane jest urządzenie HEMOCHRON 8000, należy skorzystać z instrukcji obsługi tego urządzenia. Jeżeli używane jest urządzenie HEMOCHRON *Response* z wersją oprogramowania niższą niż 2.0, HEMOCHRON 401 lub 801, należy obliczyć dawkę heparyny w oparciu o instrukcje zawarte na arkuszu HRT dostarczonym razem z zestawem.

Kolejne dawki

Jeżeli nie udało się osiągnąć docelowego poziomu działania przeciwkrzepliwego lub jeżeli podczas zabiegu wynik ACT spadnie poniżej wartości docelowej, można ustalić wielkość kolejnej dawki heparyny, korzystając z urządzenia HEMOCHRON *Response* (wersja oprogramowania 2.0 lub wyższa) lub 8000, albo przez zastosowanie następującego wzoru.

$$\text{Kolejna dawka} = \frac{\text{Docelowy ACT - Aktualny ACT*}}{\text{(ACT po bolusie heparyny - początkowy ACT) / Początkowa dawka heparyny}}$$

*Aktualny ACT = wartość ACT u pacjenta przed zabiegiem pomostowania po podaniu heparyny, lub wartość ACT u pacjenta w trakcie zabiegu.

Pięć minut po podaniu kolejnej dawki heparyny należy oznaczyć ACT, aby potwierdzić osiągnięcie docelowego poziomu działania przeciwkrzepliwego. Podobnie jak w przypadku innych testów *in vitro* wyniki testu HRT nie powinny nigdy zastępować oceny klinicznej dokonanej przez lekarza prowadzącego.

OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE STOSOWANIA PRODUKTU
UWAGA: Przez cały czas należy stosować uniwersalne środki ostrożności
1. Próbka krwi powinna być przeniesiona przy użyciu odpowiedniej igły zdolnej przekłuć korek.
2. Podczas przenoszenia krwi należy zawsze używać obu rąk. Jedną ręką należy trzymać pewnie strzykawkę, podczas gdy drugiej należy użyć do wypchnięcia próbki krwi ze strzykawki.
3. Probówki testowe HRT wykonane są ze szkła. Przy niewłaściwym traktowaniu mogą się stłuc lub pęknąć. Nie rzucać ani nie upuszczać probówek.
4. Probówki HRT zawierają aktywator w postaci cząsteczek (Celite lub kaolin), jak również materiał pochodzenia biologicznego (heparyna). Nie manipulować tym materiałem, nie rozpylać go, ani nie spożywać.
5. Wszystkie używane probówki zawierające krew pacjenta powinny być usunięte do odpowiednich pojemników na odpady skażone biologicznie.
6. Nie zdejmować korków, aby podać próbkę krwi do probówki.

CHARAKTERYSTYKA DZIAŁANIA
Wyniki HRT wskazują na podatność konkretnego pacjenta na działanie heparyny. Niższe wartości HRT wskazują na pacjenta bardziej opornego na działanie heparyny, który wymaga podania wyższej dawki heparyny w bolusie, w celu osiągnięcia docelowego poziomu działania przeciwkrzepliwego.
Opublikowane doniesienia kliniczne wskazują, ze dawki ustalone w oparciu o HRT mogą różnić się od 50% do 200% standardowego dawkowania empirycznego.[5, 7].

Dokładność

Powtarzalność wyników została określona przez Kontrolę Jakości HEMOCHRON dla HRT.

	Stężenie 1				Stężenie 2			
R-HRT480P	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Łącznie	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Łącznie
N	3	3	5	11	3	3	5	11
Średnia	137	140	136	136	337	344	343	342
SD	1,0	7,0	9,0	6,1	2,6	6,7	8,7	7,1
odchylenie standardowe (CV%)	0,7	5,0	6,6	4,5	0,8	1,9	2,5	2,1
R-HRT480PK								
N	3	3	5	11	3	3	4	10
Średnia	139	134	131	134	336	331	326	331
SD	0,6	2,9	1,0	3,4	10,0	12,4	0,8	8,8
odchylenie standardowe (CV%)	0,4	2,2	0,8	2,5	3,0	3,8	0,3	2,7

Wyniki dawkowania testu aktywowanego kaolinem u pacjentów kardiochirurgicznych leczonych aprotyniną

Dane kliniczne zebrano w dwóch ośrodkach po uzyskaniu zgody właściwych instytucji. W każdym ośrodku dawki były wyliczane ręcznie przez perfuzjonistę przeprowadzającego testy.

Skuteczność dawek opartych na testach HRT przedstawiona jest w poniższej tabeli. Procent pacjentów, którym podano dawkę wyliczoną na podstawie testu HRT aktywowanego kaolinem podany jest w kolumnie “Dawkowanie wg zaleceń”.

Dawkowanie heparyny

Ośrodek	Liczba pacjentów	Dawkowanie wg zaleceń #	(%)	Docelowy ACT	Pacjenci, którzy osiągnęli wartość docelową #	(%)	Dawka heparyny (x 1000IU) średnia ± SD Zakres
1	77	71	(92)	400	66	(93)	Nie podano
2	42	39	(93)	450	38	(97)	28,7 ± 10,6 12,5 – 68,0

Dane te odzwierciedlają skuteczność dawkowania systemu opartego na kaolinowym teście przeprowadzonym w obecności aprotyniny.
W badaniach populacyjnych należy oczekiwać dużej zmienności dawek z uwagi na różną podatność indywidualnych pacjentów na heparynę.

OGRANICZENIA PROCEDURY
Wynik testu HRT może być zniekształcony przez złą technikę wykonywania. Otrzymanie dokładnego wyniku testu wymaga właściwego zmieszania próbki z odczynnikami. Poniższe stany mogą wpłynąć na wynik testu lub spowodować jego błędną interpretację.
1. Nieoczekiwanie wysoki poziom działania przeciwkrzepliwego z wysokim stężeniem heparyny przed wykonaniem testu. Niewielka ilość heparyny u pacjenta przed operacją (wyjściowy ACT < 220 sekund) nie wpływa na dokładność określenia dawki heparyny wymaganej do osiągnięcia docelowej wartości ACT. Test HRT może być wykorzystany, jeżeli początkowa wartość ACT jest niższa niż 220 sekund.
2. Poziom dokładności dawki heparyny wyliczonej w oparciu o dowolną metodę odpowiedzi na dawkę zależy od dokładności obliczenia objętości krwi pacjenta. Chociaż obliczenie objętości krwi w oparciu o płeć, wzrost i wagę pacjenta jest zwykle dokładne, można zaobserwować duże odchylenia od oczekiwanej objętości krwi u pacjentów z niezwykle niską lub wysoką zawartością tkanki tłuszczowej, intensywnym nawadnianiem dożylnym podobnie jak i stanami medycznymi i fizjologicznymi, które mogą wpłynąć na objętość krwi.
3. Inne leki, o których wiadomo, że mogą zmienić stan fizjologiczny pacjenta (tzn. nitrogliceryna, inhibitory proteaz), mogą wpłynąć na wyniki HRT lub zapotrzebowanie na heparynę. Podobnie jak w przypadku innych testów *in vitro* wyniki testu HRT nie powinny nigdy zastępować oceny klinicznej wykonanej przez lekarza prowadzącego.
4. U pacjentów leczonych aprotyniną powinno się używać tylko probówek testowych aktywowanych kaolinem R-HRT480PK. Nie przeprowadzono badań obejmujących inne środki antyfibrynolityczne.
5. Analizy *in vitro* wskazują na wzrost dawki opartej na HRT przy stężeniu aprotyniny przekraczającym 500.000 IU/mL i zastosowaniu testów aktywowanych kaolinem.[8]
6. Wyniki testów niezgodne z oczekiwanymi wartościami powinny być zweryfikowane, a następnie ocenione przy użyciu innych metod diagnostycznych.

KONTROLA JAKOŚCI (QC)
Rutynowe testy i monitorowanie kontroli jakości powinny stanowić element ogólnego programu zapewnienia jakości. Dostępne są produkty kontroli jakości systemu HEMOCHRON do pełnej krwi , które ułatwią i zmniejszą koszty rutynowej kontroli jakości.

Codzienna kontrola jakości urządzenia

Urządzenia HEMOCHRON powinny być poddane dwupoziomowej kontroli jakości po każdych 8 godzinach działania.

Dostępne są Probówki Weryfikacyjne System Elektroniczny, ułatwiające codzienną kontrolę jakości i zapewniające wielopoziomową (normalną i rozszerzoną) kontrolę jakości urządzenia. Dostarczane są również Probówki Weryfikacji Temperatury przeznaczone do stosowania co 6 miesięcy, w celu weryfikacji utrzymywania przez urządzenie właściwej temperatury 37°C ± 1°C. Wszelkie błędy w systemie kontroli temperatury będą również wyświetlone na ekranie ciekłokrystalicznym aparatu.

Kontrola jakości probówek testowych HEMOCHRON

Każde pudełko probówek testowych HEMOCHRON powinno być zatwierdzone co najmniej raz przed użyciem. Można to wykonać, używając właściwej płynnej kontroli jakości HEMOCHRON. Każdy zestaw kontroli jakości HEMOCHRON zawiera dopuszczalne zakresy działania dla probówek testowych. Po zakończeniu zatwierdzenia danego pudełka z probówkami, należy wypełnić tabelkę “Działanie poddano weryfikacji” znajdującą się na boku każdego pudełka. Pudełko takie jest “SKONTROLOWANE” i nie wymaga dalszej płynnej kontroli jakości, chyba że nastąpi odchylenie w wynikach klinicznych.

UWAGA: Jeżeli w tej samej dostawie znajduje się więcej pudełek z probówkami, zaleca się, aby przed użyciem zatwierdzić każde pudełko.

PIŚMIENNICTWO

1. 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:
2. Ogilby JD, Kopelman HA, Klein LW, Agarwal JB. Adequate heparinization during PTCA: Assessment using Activated Clotting Time. Cath and Cardiovasc Diag 18:
3. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, Buss DH, Prough DJ, Cordell AR. Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 99:
4. Jaques LB, Kavanagh LW. Variability of heparin preparations in clinical use. W: Present Status of Thrombosis, Its Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. R. Losito (ed.), pp.
5. 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:
6. Jobes DR, Etzioni DA, Stepsis LH, Dzien KE, Choy Y, Mancini J. Cost Effective Management of heparin/protamine in CP bypass: Analysis by type of surgery. Anesthesiology 85, No. 3A, 1996.
7. Zucker ML, Barrett CL, Bennett K, LaDuca FM. Utility of *in vitro* heparin and protamine titration for dosing during cardiopulmonary bypass surgery. J. Extra-Corp Tech 29:
8. Zucker ML, Walker C, Jobes D, LaDuca FM. Comparison of celite and kaolin based heparin and protamine dosing assays during cardiac surgery: The *in vitro* effect of aprotinin. J. Extra-Corp Tech 27:
9. 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:
10. Jobes DR, Aitken GL, Steven JM, Nicolson SC. Heparin sensitivity: Influence of patient age, source of heparin and previous treatment. Abstract, 14th Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, July 4-9, 1993.
11. Gravlee GP, Whittaker CL, Mark LJ, Rogers AT, Royster RL, Harrison GA. Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision. Anesth Analg 71: