



Mannheim, den 02. APR. 2020

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit der vorgelegten Urschrift wird
hiermit beglaubigt.

Beglaubigte Ablichtung

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

NOTARE

SEELER & DR. FELLMETH





ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагент в кассете для определения протромбинового времени и расчетного фибриногена в цитратной плазме крови человека на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (PT Rec/ Prothrombin Time cobas t systems)

производства Roche Diagnostics GmbH ("Рош Диагностикас ГмбХ"), Германия, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 1 April 2020

Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs

Stamp Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2020

REF	CONTENT	SYSTEM
07153414190	▽ 354	cobas t 511 cobas t 711

Русский

Системная информация

Сокращенное название	ACN (Номер кода приложения)	Информация
PT Rec A	28080	% (откалиброванный результат), секунды (неоткалиброванный результат), INR (рассчитанный с помощью MNPT и ISI)
PT Rec B	28100	INR (откалиброванный результат), секунды (неоткалиброванный результат)
PT Rec C	28120	секунды (неоткалиброванный результат), INR (рассчитанный с помощью MNPT и ISI)

Для получения дополнительной информации смотрите раздел "Расчет и калибровка".

Сокращенное название	ACN (Номер кода приложения)	Информация
Der Fib A	28260	Использовать в сочетании с PT Rec A
Der Fib B	28280	Использовать в сочетании с PT Rec B
Der Fib C	28300	Использовать в сочетании с PT Rec C

Три методики PT Der Fib идентичны, но могут быть выполнены только в сочетании с соответствующей методикой PT Rec, как указано в таблице.

Назначение

Анализ *in vitro* для определения протромбинового времени и расчетного фибриногена в цитратной плазме крови человека на указанных анализаторах **cobas t**. Протромбиновое время используется для оценки внешнего пути коагуляции и в качестве помощи в лечении антагонистами витамина К. Результат расчетного фибриногена предназначен для помощи в диагностике дефицита фибриногена.

Теоретическое обоснование

Протромбиновое время (PT) в соответствии с Quick¹ является глобальным скрининговым тестом на коагуляцию для оценки как внешнего, так и общего путей коагуляции (включающих факторы свертывания II, V, VII, X и фибриноген).^{2,3}

PT анализ используется для мониторинга пациентов, получающих терапию антагонистами витамина К^{4,5}, для скрининга коагулопатий до хирургических вмешательств или для обнаружения наследственного или приобретенного дефицита факторов^{3,4}. Это также диагностический инструмент для диссеминированного внутрисосудистого свертывания (DIC)^{6,7}, тестирования функции печени⁸, или дефицита витамина К^{2,6,7}, связанного с выраженной недостаточностью питания либо с нарушением метаболизма витамина К, так как факторы II, VII и X являются витамин К-зависимыми.

Реагент PT можно также использовать для определения концентраций фибриногена в нормальном диапазоне с использованием методики для расчетного фибриногена (PT Der Fib).^{9,10}

Принцип метода

Этот анализ содержит тромбопластин и кальций, который инициирует активацию внешнего пути коагуляции при добавлении в цитратную плазму человека.

Время, прошедшее между добавлением реагента в плазму и образованием фибринового сгустка, измеряется и сообщается в секундах, INR (Международное нормализованное отношение) или %.^{2,3}

Кроме того, изменение оптической плотности при определении PT может быть использовано для получения концентрации фибриногена в мг/дл (фибриноген, рассчитанный на основе протромбинового времени) (Prothrombin Time Derived Fibrinogen).

Реагенты - рабочие растворы

Кассета **cobas t**

SR^{a)} Лифофилизированный реагент на основе рекомбинантного тромбопластина человека, содержащий вещество, нейтрализующее гепарин, хлорид кальция, стабилизаторы и буферы.

a) Стартовый реагент

SR находится в позиции A, B и C.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для *in vitro* диагностики.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и проб (образцы, калибраторы и контроли).

Работа с реагентами

Реагент готов к применению, поставляется в составе кассеты (кассета **cobas t**).

Необходимая для корректной работы информация доступна посредством **cobas link**.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Хранить кассету **cobas t** в вертикальном положении.

Не вскрытая кассета **cobas t** стабильна до указанного срока годности.

Стабильность открытой кассеты **cobas t**:

на борту анализатора cobas t	для каждого флакона: 5 дней после восстановления
-------------------------------------	--

Не замораживать.

Сбор и подготовка материала для исследования

Только перечисленные ниже типы образцов были протестированы и признаны приемлемыми для проведения исследований: 3.2 % цитратная плазма крови.

Использовать стандартные пробирки, предназначенные для отбора образцов, из пластмассы или силиконизированного стекла. Необходимо строго отслеживать соотношение количества крови (9 частей) к раствору цитрата натрия 0.11 M (1 часть).^{11,12}

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов от различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. На результаты INR может влиять загрязнение ионами магния из пробирок для сбора крови.¹³ Поэтому каждая лаборатория должна обеспечить минимальную концентрацию ионов магния в пробирках для сбора крови.¹⁴ При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

PT Rec

Протромбиновое время

cobas®

Центрифугируйте 15 минут при 2500 g или так, чтобы показатель тромбоцитов был < 10000 тромбоцитов/мкл.

Стабильность:	
при 15-25 °C	12 часа

Образцы перед использованием не замораживать.

Состав набора

См. раздел «Реагенты — рабочие растворы».

Необходимые (но не предоставляемые) материалы

- Общее лабораторное оборудование
- Дистиллированная или деионизированная вода
- Анализатор гемостаза автоматический **cobas t**. При необходимости в дополнительных материалах, смотрите Руководство пользователя.

1. PT Rec

- [REF] 07530331190, Con 1, 20 x 1 мл
- [REF] 07532997190, Con 2, 20 x 1 мл
- [REF] 07575416190, PT Cal Set, 6 x 1 x 1 мл

2. PT Der Fib

- [REF] 08070920190, Der Fib Con, 20 x 1 мл

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследований строго следуйте указаниям настоящей инструкции. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

На методики, не утвержденные компанией Roche, гарантии не распространяются.

Расчет и калибровка

1. PT Rec

Результаты анализа PT Rec могут быть выражены в:

- Время (в секундах); PT пациента сравнивается с временем для нормальной плазмы
- Процент (%) от нормальной активности
- Международное нормализованное отношение (INR)

a. Расчет INR на основе ISI и среднего нормального протромбинового времени (MNPT)

Реагенты тромбопластина могут значительно различаться в отношении их чувствительности к снижению уровней факторов свертывания крови, зависящих от витамина К. Эти различия должны быть учтены для правильного дозирования пероральных антикоагулянтов.⁵ Чтобы компенсировать различия между чувствительностью тромбопластинов, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) внедрила Международный индекс чувствительности (ISI), который позволяет получать результаты, которые не зависят от реагента в течение стабильной фазы антикоагулянтной терапии.¹⁵ ISI, специфичный для лота, используется для преобразования результата PT пациента в секундах (PT пациента) в Международное нормализованное отношение (INR) по следующей формуле:

$$INR = (PT \text{ пациента} / MNPT)^{ISI}$$

MNPT является средним геометрическим PT теста в секундах, по крайней мере, у 20 здоровых доноров.^{16,17}

Значение ISI для специфичного реагента тромбопластина определяется методом сравнения реагента тромбопластина, который должен быть стандартизован, и международного эталонного тромбопластина. Для определения значения ISI в соответствии с предопределенной схемой используют нормальную плазму, а также плазму пациентов, находящихся в стабильной фазе антикоагулянтной терапии.¹⁵

Время, полученное с двумя реагентами тромбопластина отмечается в системе координат логарифмическим масштабом на обеих осях. Наклон линии ортогональной регрессии, умноженной на значение ISI эталонного тромбопластина, соответствует значению ISI исследуемого тромбопластина.¹⁵

Значения ISI и MNPT, специфичные для лота, доступны в электронных штрих-кодах и информационных листах, предоставляемых через соединение **cobas link**.

Значения были определены относительно 4^{го} международного стандарта тромбопластина, человека, рекомбинантного, простого rTF/09.

Альтернативно, локальные ISI и MNPT могут быть определены с использованием набора PT Cal Set (подробнее смотрите Инструкцию по использованию PT Cal Set, REF 07575416190).

Использование INR рекомендуется для оценки PT у пациентов, получающих терапию антагонистами витамина К.^{18,19}

Опубликованы рекомендуемые целевые значения INR.^{5,18,19,20}

b. Калибровка PT Rec

Для калибровки PT Rec используйте калибровочный набор, как указано в разделе «Необходимые (но не предоставляемые) материалы».

I. INR определенный калибровкой

В качестве альтернативы определению INR через ISI и MNPT, INR может быть определен с помощью калибровки.

Для калибровки INR используйте уровни калибратора от 1 до 6 набора PT Cal Set, перечисленные в разделе «Необходимые (но не предоставляемые) материалы», и их назначенные значения INR, приведенные в сопроводительном листе.

Прослеживаемость: Этот метод был стандартизован относительно 4^{го} международного стандарта тромбопластина, человека, рекомбинантного и простого rTF/09.

Частота калибровки: Как минимум, калибровка должна проводиться один раз на каждый лот реагента.

Рекомендуется повторить калибровку следующим образом: при необходимости: например, когда результаты контроля качества за пределами установленных пределов.

II. Калибровка в %

Для калибровки в % используйте уровни калибратора от 1 до 6 набора PT Cal Set, перечисленные в разделе "Необходимые (но не предоставляемые) материалы", и их назначенные значения в %, приведенные в сопроводительном листе.

Прослеживаемость: Этот метод стандартизирован с использованием пулированной плазмы, подготовленной в соответствии с DIN 58939.

Частота калибровки: Как минимум, калибровка должна проводиться один раз на каждый лот реагента.

Рекомендуется повторить калибровку следующим образом: при необходимости: например, когда результаты контроля качества за пределами установленных пределов.

2. PT Der Fib

Для PT Der Fib предварительная калибровка, специфичная для лота реагентов, доступна в электронных штрих-кодах, предоставляемых через соединение **cobas link**, и автоматически применяемая прибором. Дополнительной калибровки для этого анализа не требуется.

Прослеживаемость: Этот метод был стандартизован относительно метода Fibrinogen, доступного на анализаторах гемостаза **cobas t** и, таким образом, прослеживается к международному стандарту ВОЗ 09/264.

Контроль качества

Контроли применяются для проверки точности и воспроизводимости результатов.

Для контроля качества используйте наборы контролей, перечисленные в разделе "Необходимые (но не предоставляемые) материалы".

Референсные интервалы и пределы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. Рекомендуется проводить контроль качества всегда после калибровки лота, а затем, по крайней мере, каждые 5 дней (что соответствует стабильности реагента после восстановления). Полученные значения должны попадать в установленные пределы. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Ограничения – интерференция

Было проверено влияние следующих эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Влияние на результаты не наблюдалось, вплоть до перечисленных концентраций.

1. PT Rec

Эндогенные вещества

Соединение	Концентрация
Билирубин, конъюгированный	40 мг/дл
Билирубин, неконъюгированный	40 мг/дл
Гемоглобин	200 мг/дл
Интралипид	500 мг/дл

Присутствие волчаночных антикоагулянтов может привести к увеличению времени свертывания крови и, таким образом, повлиять на результаты в % и в виде INR.

Лекарственные средства: Применение обычных лекарственных средств в терапевтических дозах не оказывает значимого влияния на результаты.^{21,22}

N-Ацетилцистеин (NAC) влияет на коагуляцию и увеличивает время свертывания PT и, таким образом, изменяет результаты в % и в виде INR. Это необходимо учитывать при использовании PT Rec для оценки функции печени в контексте терапии передозировки ацетаминофеном.

Согласно инструкции по применению, антибактериальное средство ORBACTIV® может удлинять время свертывания крови и следовательно изменять результаты в % и в виде INR в течение 24 часов после введения.

2. PT Der Fib

Эндогенные вещества

Соединение	Концентрация
Билирубин, конъюгированный	30 мг/дл
Билирубин, неконъюгированный	30 мг/дл
Гемоглобин	200 мг/дл
Интралипид	500 мг/дл

Поскольку результаты расчетного фибриногена изменяются у пациентов с удлинением времени свертывания²³, анализ PT Der Fib не может быть использован для этих пациентов.

Лекарственные средства: Применение обычных лекарственных средств в терапевтических дозах не оказывает значимого влияния на результаты.^{21,22}

3. Общий

Критерий: Результат в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения.

Влияние липемии, гемоглобина и билирубина было проверено в соответствии с Glick.²⁴

Не наблюдалось значимого влияния на результаты в пуле плазмы с INR 2.4, с добавлением гепарина, до концентрации 1.0 МЕ/мл для НФГ и 1.5 МЕ/мл для НМГ.

Фибринолитическое действие стрептокиназы (разрушение фибрина и фибриногена) продлевает время свертывания и, таким образом, изменяет результаты в % и в виде INR и PT Der Fib.

Присутствие прямых ингибиторов тромбина, таких как Аргатробан, Бивалирудин и Дабигатран или ингибиторов фактора Ха, таких как Эдоксабан, Ривароксабан и Фондапаринукс в образце, влияет на результаты анализа PT Rec (пролонгация в [сек], увеличение [INR], уменьшение в [%]) и PT Der Fib, что может иметь клиническое значение.

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

Пределы и диапазоны измерения

Диапазон измерений для PT Der Fib

180-500 мг/дл

Для PT Der Fib результаты за пределами диапазона измерения должны быть повторно измерены с использованием стандартного реагента для определения фибриногена, например, Fibrinogen на анализаторе гемостаза **cobas t**.

Ожидаемые значения

Эти значения соответствуют 2.5^{мг} и 97.5^{мг} процентилим результатов, полученных при обследовании 200 образцов плазмы человеческой крови.

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственные диапазоны референсных значений.

1. PT Rec

8.40-10.6 секунд или 74.4-120 %

Значения > 100 % не имеют клинического значения. Результаты с INR > 5 должны быть подтверждены повторным измерением.

2. PT Der Fib

204-412 мг/дл

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Воспроизводимость

Воспроизводимость и внутрилабораторная прецизионность определялись с использованием человеческих образцов и контролей в соответствии с требованиями EP5 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) (2 аликвоты на один анализ, 2 анализа в день, 21 день).²⁵ Были получены следующие результаты:

1. PT Rec■ **Результаты в секундах**

Образец	Среднее (с)	Воспроизводи- мость		Внутри лабора- торная прецизионность	
		Станд. откл. (с)	Коеф. вариаци- и (%)	Станд. откл. (с)	Коеф. вариаци- и (%)
Con 1	8.96	0.0397	0.4	0.0635	0.7
Con 2	28.5	0.231	0.8	0.406	1.4
Плазма 1	9.10	0.0267	0.3	0.0389	0.4
Плазма 2	16.1	0.0500	0.3	0.120	0.7
Плазма 3	25.3	0.212	0.8	0.433	1.7
Плазма 4	42.4	0.297	0.7	0.602	1.4
Плазма 5	62.6	0.516	0.8	0.932	1.5

■ **Результаты в %**

Образец	Среднее (%)	Воспроизводи- мость		Внутри лабора- торная прецизионность	
		Станд. откл. (%)	Коеф. вариаци- и (%)	Станд. откл. (%)	Коеф. вариаци- и (%)
Con 1	106	1.15	1.1	1.75	1.7
Con 2	20.6	0.178	0.9	0.317	1.5
Плазма 1	102	0.733	0.7	0.999	1.0
Плазма 2	39.8	0.163	0.4	0.392	1.0
Плазма 3	23.6	0.207	0.9	0.432	1.8
Плазма 4	12.9	0.126	1.0	0.257	2.0
Плазма 5	4.26	0.0952	2.2	0.175	4.1

■ **Результаты в INR на основе ISI**

Образец	Среднее (INR)	Воспроизводи- мость		Внутри лабора- торная прецизионность	
		Станд. откл. (INR)	Коеф. вариаци- и (%)	Станд. откл. (INR)	Коеф. вариаци- и (%)
Con 1	1.00	0.00435	0.4	0.00680	0.7
Con 2	2.74	0.0184	0.7	0.0332	1.2
Плазма 1	1.02	0.00463	0.5	0.00538	0.5
Плазма 2	1.67	0.00476	0.3	0.0107	0.6
Плазма 3	2.47	0.0174	0.7	0.0374	1.5
Плазма 4	3.87	0.0232	0.6	0.0482	1.2
Плазма 5	5.43	0.0393	0.7	0.0703	1.3

■ **Результаты в INR на основе INR калибровки**

Образец	Среднее (INR)	Воспроизводи- мость		Внутри лабора- торная прецизионность	
		Станд. откл. (INR)	Коеф. вариаци- и (%)	Станд. откл. (INR)	Коеф. вариаци- и (%)
Con 1	0.996	0.00384	0.4	0.00602	0.6
Con 2	2.80	0.0198	0.7	0.0352	1.3
Плазма 1	1.01	0.00289	0.3	0.00427	0.4
Плазма 2	1.68	0.00512	0.3	0.0114	0.7
Плазма 3	2.51	0.0182	0.7	0.0387	1.5
Плазма 4	3.99	0.0251	0.6	0.0503	1.3
Плазма 5	5.64	0.0415	0.7	0.0752	1.3

2. PT Der Fib■ **Результаты в мг/дл**

Образец	Среднее (мг/дл)	Воспроизводи- мость		Внутри лабора- торная прецизионность	
		Станд. откл. (мг/дл)	Коеф. вариаци- и (%)	Станд. откл. (мг/дл)	Коеф. вариаци- и (%)
Der Fib Con	232	5.13	2.2	5.64	2.4
Плазма 1	261	4.32	1.7	4.32	1.7
Плазма 2	323	4.01	1.2	4.01	1.2
Плазма 3	437	13.0	3.0	17.2	3.9
Плазма 4	366	4.01	1.1	4.90	1.3

Сравнение методов**1. PT Rec**■ **INR на основе ISI и MNPT**

Сравнение INR значений реагента PT Rec с применением анализатора **cobas t 711** (y) и автоматизированного коагуляционного анализа (x) дало следующую корреляцию:

Количество исследованных образцов: 123

Регрессия по Демингу²⁶

$$y = 1.028x + 0.0161 \text{ INR}$$

$$r = 0.999$$

Результаты INR с использованием реагента PT Rec составляли от 0.979 до 5.44.

■ **Результаты в INR на основе INR-калибровки относительно INR на основе ISI и MNPT**

Сравнение INR значений реагента PT Rec, с применением анализатора **cobas t 711**, на основе INR-калибровки (y) со значениями INR, с применением анализатора **cobas t 711**, на основе ISI и MNPT (x), дало следующую корреляцию:

Количество исследованных образцов: 123

Регрессия по Пассингу-Баблоку²⁷

$$y = 1.006x - 0.00818 \text{ INR}$$

$$r = 1.000$$

Результаты INR с использованием реагента PT Rec составляли от 0.973 до 5.46.

2. PT Der Fib

PT Rec

Протромбиновое время

Сравнение результатов расчетного фибриногена, полученных с использованием реагента PT Rec на анализаторе **cobas t 711 (y)**, с результатами определения фибриногена с использованием теста Fibrinogen на анализаторе **cobas t 711 (x)** дало следующую корреляцию:

Количество исследованных образцов: 101

Регрессия по Демингу²⁶

$y = 1.006x - 0.835$ мг/дл

$r = 0.894$

Значения расчетного фибриногена с использованием реагента PT Rec составляли от 203 до 485 мг/дл.

Ссылки

- Quick J, Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. American Journal of the Medical Sciences, Thorofare, N.J., 1935, 190: 501-511.
- Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, et al. Clinical Use of the Activated Partial Thromboplastin Time and Prothrombin Time for Screening. Clin Lab Med 2014; 34:453-477.
- Tripodi A, Lippi G, Plebani M. How to report results of prothrombin and activated partial thromboplastin times. Clin Chem Lab Med 2016; 54(2):215-222.
- Witt DM, Clark NP, Kaatz S, et al. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016; 41:187-205.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin therapy. Circulation 2003; 107: 1692-1711.
- Green D. Interpreting coagulation assays. Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2010; 21 Suppl 1: S3-6.
- Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time and bleeding time in adults. Mayo Clin Proc. 2007; 82(7):864-873.
- Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liverfunction tests. Postgrad Med J. 2003; 79(932):307-312.
- Macki IJ, Kitchen S, Machin SJ, et al. Guidelines on fibrinogen assays. Br Journal of Haematol 2003;121:396-404.
- Miesbach W, Schenk J, Alesci S, et al. Comparison of the fibrinogen claus assay and the fibrinogen PT derived method in patients with dysfibrinogenemia. Thromb Res 2010;126:428-433.
- CLSI Document H21-A5, Vol.28, No.5, 2008. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th edition.
- CLSI Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard - Sixth Edition, vol. 27, No. 26, 2007.
- Van den Besselaar AMHP, WPF Rutten, E Witteveen. Effect of magnesium contamination in evacuated blood collection tubes on the prothrombin time test and ISI calibration using recombinant human thromboplastin and different types of coagulometer. Thromb. Res. 2005;(113):239-244
- Van den Besselaar AMHP, MMCL Hoekstra, E Witteveen. Influence of blood collection systems on the prothrombintime and international sensitivity index determined with human and rabbit thromboplastin reagents. Am.J.Clin. Pathol. 2007;(127):724-729.
- WHO technical report series No. 889, 1999, Annex 3.
- Poller L. The Prothrombin Time. WHO/LAB/98.3.
- Fairweather RB, Ansell J, van den Besselaar AMHP, et al. College of American Pathologists. Conference XXXI on Laboratory Monitoring of Oral Anticoagulant Therapy. Laboratory Monitoring of Oral Anticoagulant Therapy. Arch Pathol Lab Med 1998;122:768-781.
- Hirsch J, Dalen JE, Deykin D, et al. Oral Anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. Chest 1995; 108: 231S-246S.
- Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition - 2005 update, British Society for Haematology 2005;132:277-285.
- www.BCGuidelines, Guidelines & Protocols, Warfarin Therapy management; Effective Date: October 1, 2010.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- Chitolie A, Mackie IJ, Grant D et al. Inaccuracy of the 'derived' fibrinogen measurement. Blood Coagul Fibrinolysis. 1994 Dec;5(6):955-7.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- CLSI Document EP05-A3. Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures. Vol. 24, No. 25, 2014. Approved guideline, 3rd Edition.
- Martin RF. General Deming Regression for Estimating Systematic Bias and its Confidence Interval in Method Comparison Studies. Clinical Chemistry 2000;46(1):100-104.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

Для получения более подробной информации обратитесь к Руководству пользователя соответствующего анализатора и Инструкциям ко всем необходимым компонентам.

Символы

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. <https://usdiagnostics.roche.com> для определения используемых символов):

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/Приборы, для которых предназначен данный набор реагентов
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
→	Объем после восстановления или смешивания
GTIN	Номер в системе международной торговли

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2019, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305, Мангейм
www.roche.com

Roche

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Аналитическая чувствительность

1. Для PT Rec

Не применимо

2. Для PT Der Fib

Аналитическая чувствительность для исследования составляет не более 180 мг/дл (1,80 г/л).

Воспроизводимость

1. Для PT Rec

Максимально допустимый коэффициент вариации результатов определения аналита в одном и том же образце не превышает 3 %.

Допустимый разброс результатов при параллельных определениях одной пробы разными наборами составляет не более 5 %.

2. Для PT Der Fib

Максимально допустимый коэффициент вариации результатов определения аналита в одном и том же образце не превышает 5 %.

Допустимый разброс результатов при параллельных определениях одной пробы разными наборами составляет не более 7 %.

Линейность

Для PT Der Fib

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 150 – 180 мг/дл не более 10%.

pH (при 25°C)

PT Rec cobas (B, A, C)

6,0±10%

Срок годности

Реагент в кассете следует хранить при 2-8 °С. Срок хранения невскрытой кассеты – до конца срока годности, максимально 24 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входит:

Реагент в кассете для определения протромбинового времени и расчетного фибриногена в цитратной плазме крови человека на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (PT Rec/ Prothrombin Time cobas t systems)

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться. Одна упаковка/кассета с реагентами рассчитана на 354 теста.

Параметры кассеты:

Материал: полистирол

Вес: не более 80 г

Размеры (длина/ширина/высота): не более 82 мм /35 мм /60 мм

Толщина стенки не менее 1,8 мм

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): не более 13,2 мл.

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Размеры крышки (длина x ширина x высота): 21,6± 10%/ ×21,6± 10%/×3,0± 10% мм

Все размерные допуски для крышек выполнены согласно ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Кассета упакована в прозрачный полиэтилен.

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично.

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ EC Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Код партии
	Номер по каталогу		Срок годности
	Производитель		Дата производства
	Знак CE		Телефон горячей линии
	Глобальный номер предмета торговли (GTIN)		Знак «Верх»
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для испытаний
	Только для диагностики in vitro		QR-код

Маркировка кассеты с реагентом

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержит достаточно для 354 испытаний
4. Идентификационный номер набора для ПО аналитической системы (System-ID)
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения
7. Предупреждение только для диагностики in vitro
8. CE-маркировка
9. Температурные ограничения
10. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
11. Номер лота
12. Срок годности
13. Дата производства
14. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
15. QR – код
16. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
17. Логотип изготовителя
18. Телефон горячей линии в ЕС
19. Штрих-код
20. B - Обозначение на корпусе кассеты положения реагента SR
21. C - Обозначение на корпусе кассеты реагента SR
22. A - Обозначение на корпусе кассеты реагента SR

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Макет маркировки на русском языке

Реагент в кассете для определения протромбинового времени и расчетного фибриногена в цитратной плазме крови человека на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (PT Rec/ Prothrombin Time cobas t systems)

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2
Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64.
E-mail: moscow.reception_dia@roche.com

Кат. номер: 07153414190

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагент в кассете для определения протромбинового времени и расчетного фибриногена в цитратной плазме крови человека на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (PT Rec/ Prothrombin Time cobas t systems) с истекшим сроком годности,

а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагент в кассете для определения протромбинового времени и расчетного фибриногена в цитратной плазме крови человека на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (PT Rec/ Prothrombin Time cobas t systems) соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

Примечание:

*Анализатор гемостаза автоматический cobas t для диагностики in vitro с принадлежностями, варианты исполнения: cobas t 511 coagulation analyzer, cobas t 711 coagulation analyzer, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, (далее по тексту cobas t 511, cobas t 711).

****Используется совместно с:**

Для PT Rec:

- Набор контрольных плазм (нормальный уровень значений) для контроля качества определения одного или множества показателей гемостаза в цитратной плазме на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (Con 1/ Control 1 cobas t systems) (далее по тексту - Con 1)

- Набор контрольных плазм (патологический уровень значений) для контроля качества определения одного или множества показателей гемостаза в цитратной плазме на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (Con 2/ Control 2 cobas t systems) (далее по тексту - Con 2)

- Набор калибраторов для определения протромбинового времени в цитратной плазме на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (PT Cal Set/Prothrombin Time Calibrator Set cobas t systems) (далее по тексту - PT Cal Set)

Для PT Der Fib:

- Набор контрольных плазм (нормальный уровень значений) для контроля качества определения расчетного фибриногена (производного показателя протромбинового теста Roche) на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (Der Fib Con/ Derived Fibrinogen Control cobas t systems) (далее по тексту - Der Fib Con)

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм,

[Штамп: 02 апреля 2020 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер
плательщика НДС DE308834223

Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

PT Rec

Протромбиновое время

[Логотип: «Рош»]

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагент в кассете для определения протромбинового времени и расчетного фибриногена в цитратной плазме крови человека на анализаторах гемостаза автоматических cobas t (PT Rec/ Prothrombin Time cobas t systems)**

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

**«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)**

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 01 апреля 2020 года

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2020

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм, Германия (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim, Germany); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда; Андреас Шмитц

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер

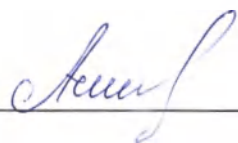
Список литературы

- 1 Квик Д., Стенли-Браун М., Бэнкрофт Ф.В. (Quick J, Stanley-Brown M, Bancroft FW). "Изучение нарушения коагуляции при гемофилии и желтухе". "Американский журнал медицинских наук", Торофэр, Нью Джерси, 1935,190:501-511.
- 2 Леви Д.Х., Жлам Ф., Волберг А.С. (Levy JH, Szlam F, Wolberg AS) и др. "Клиническое использование активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени в скрининге". Журнал "Клиническая лабораторная медицина" 2014;34:453-477.
- 3 Триподи А., Липпи Д., Плебани М. (Tripodi A, Lippi G, Plebani M). "Как сообщить результаты протромбина и активированного частичного тромбопластинового времени". Журнал "Клиническая химия и лабораторная медицина" 2016;54(2):215-222.
- 4 Витт Д.М., Кларк Н.П., Кэтц С. (Witt DM, Clark NP, Kaatz S) и др. "Руководство по практическому применению варфарина при лечении венозного тромбоза". "Журнал тромбоза и гемостаза" 2016;41:187-205.
- 5 Хирш Д., Фустер В., Энселл Д. (Hirsh J, Fuster V, Ansell J) и др. "Руководство по терапии варфарином Фонда Американской ассоциации сердца" (American Heart Association) /Американской коллегии кардиологов" (American College of Cardiology)". Журнал "Кровообращение" 2003;107:1692-1711.
- 6 Грин Д. (Green D). "Интерпретация анализов коагуляции". Журнал "Коагуляция крови и фибринолиз". 2010;21 Прил.1:S3-6.
- 7 Кеймэл А.Х., Тефферри А., Прути Р.К. (Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK). "Как интерпретировать и рассматривать аномальное протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и время кровотечения у взрослых". Журнал "Труды Клиники Майо". 2007;82(7):864-873.
- 8 Лимби Д.К., Хайд Д.М. (Limdi JK, Hyde GM). "Оценка испытаний аномальной функции печени". "Медицинский журнал последипломного образования" 2003;79(932):307-312.
- 9 Мэки И.Д., Китчен С., Мэчин С.Д. (Macki IJ, Kitchen S, Machin SJ) и др. "Руководство по анализу фибриногена". "Британский журнал гематологии" 2003;121:396-404.
- 10 Мишбах В., Шенк Д., Алеси С. (Miesbach W, Schenk J, Alesci S) и др. "Сравнение анализа фибриногена по Клауссу и метода РТ производного фибриногена у пациентов с дисфибриногенемией". Журнал "Исследование тромбоза" 2010;126:428-433.
- 11 Документ CLSI H21-A5, Том 28, № 5, 2008. "Сбор, транспортировка и обработка образцов крови для анализа плазменной коагуляции и анализа молекулярного гемостаза; Утвержденное руководство, 5-е издание".
- 12 Документ CLSI H3-A6. "Процедуры сбора диагностических образцов крови венопункцией; Утвержденный стандарт - шестое издание, том 27, № 26, 2007".
- 13 Ван ден Бесселаар А.М.Х.П., В.П.Ф. Руттен, Е. Виттевин (van den Besselaar AMHP, WPF Rutten, E Witteveen). "Влияние загрязнения магнием в вакуумных пробирках для сбора крови на тест протромбинового времени и калибровку ISI с использованием рекомбинантного тромбопластина человека и различных типов коагулометра". Журнал "Исследование тромбоза" 2005;(113):239-244
- 14 Ван ден Бесселаар А.М.Х.П., М.М.К.Л. Хоекстра, Е. Виттевин (Van den Besselaar AMHP, MMCL Hoekstra, E Witteveen). "Влияние систем сбора крови на протромбиновое время и международный индекс чувствительности, определяемый с реагентами тромбопластина человека и кролика". "Американский журнал клинической патологии" 2007;(127):724-729.
- 15 Серия технических докладов ВОЗ № 889, 1999, Приложение 3.

- 16 Поллер Л. (Poller L). "Протромбиновое время". ВОЗ/LAB/98.3.
- 17 Фэрвезе Р.Б., Анселл Д., ван ден Бесселаар А.М.Х.П. (Fairweather RB, Ansell J, van den Besselaar AMHP) и др. Колледж Американских Патологов (College of American Pathologists). "Конференция XXXI по лабораторному мониторингу терапии пероральными антикоагулянтами. Лабораторный мониторинг терапии пероральными антикоагулянтами". Журнал "Архивы патологии и лабораторной медицины" 1998;122:768-781.
- 18 Хирш Д., Дейлен Д.Е., Дейкин Д. (Hirsch J, Dalen JE, Deykin D) и др. "Пероральные антикоагулянты. Механизм действия, клиническая эффективность и оптимальный терапевтический диапазон". Журнал "Грудная клетка" 1995;108:231S-246S.
- 19 Бэглин Т.П., Килинг Д.М., Ватсон Х.Д. (Baglin TP, Keeling DM, Watson HG). "Руководство по пероральным антикоагулянтам (варфарин): третье издание – обновление 2005", Британское общество гематологии 2005;132:277-285.
- 20 www.BCSGuidelines, "Рекомендации и протоколы, Терапия варфарином"; Дата введения в силу: 1 октября 2010.
- 21 Бреер Дж. (Breuer J). Отчет о Симпозиуме "Медикаментозные эффекты в клинических химических методах". "Европейский журнал клинической химии и клинической биохимии" 1996;34:385-386.
- 22 Соннтэг О., Шолер А. (Sonntag O, Scholer A.) "Медикаментозные интерференции в клинической химии: рекомендации по препаратам и их концентрации для использования в интерференционных исследованиях медикаментов". Журнал "Анналы клинической биохимии" 2001;38:376-385.
- 23 Хитоли А., Мэки И.Д., Грант Д. (Chitolie A, Mackie IJ, Grant D) и др. "Погрешность измерений "производного" фибриногена". Журнал "Коагуляция крови и фибринолиз". 1994 Дек.;5(6):955-7.
- 24 Глик М.Р., Рудер К.В., Джексон С.А. (Glick MR, Ryder KW, Jackson SA). "Графическое сравнение интерференции в инструментарии клинической химии". Журнал "Клиническая химия" 1986;32:470-475.
- 25 Документ CLSI EP05-A3. "Оценка прецизионности количественных процедур измерения. Том 24, № 25, 2014. Утвержденное руководство, 3-е издание".
- 26 Мартин Р.Ф. (Martin RF). "Общая регрессия по Демингу для оценки систематического смещения и его доверительного интервала в методе сравнительных исследований". Журнал "Клиническая химия" 2000;46(1):100-104.
- 27 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя.;26(11):783-790.

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Аликина Валерия Романовна



Российская Федерация

Город Москва

Двадцатого июля две тысячи двадцатого года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы свидетельствую
подлинность подписи переводчика Аликиной Валерии Романовны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2020-10-119



Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 300 руб. 00 коп.



Е.Е. Прокошенкова

Пронумеровано, пронумеровано
и скреплено печатью 15 (пятнадцать) листов.

Е.Е. Прокошенкова

Thromborel® S

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Человеческий тромбопластин, содержащий кальций

Назначение

Реагент Thromborel® S используется для определения протромбинового времени (ПВ) по методу Квика, а также в сочетании с соответствующими дефицитными плазмами для определения активности факторов свертывания II, V, VII и X.

Резюме и разъяснение

Измерение протромбинового времени с помощью реагента Thromborel® S представляет собой быстрый и чувствительный скрининговый анализ для выявления нарушений гемостаза во внутренней и внешней системе свертывания (факторы II, V, VII и X). Благодаря высокой чувствительности к этим факторам свертывания крови реагент Thromborel® S особенно хорошо подходит для следующих случаев:

- Назначение и контроль пероральной антикоагулянтной терапии антагонистами витамина K¹⁻³.
- Диагностирование генетически обусловленного дефицита факторов свертывания внешней системы.
- Диагностирование приобретенного дефицита факторов свертывания.
- Проверка эффективности синтеза в печени при заболеваниях печени.

С помощью реагента Thromborel® S и соответствующих дефицитных плазм можно определить активность факторов свертывания II, V, VII и X.

Кроме того, различные фотооптические анализаторы гемостаза способны рассчитывать уровень фибриногена по протромбиновому времени.

Принципы выполнения процедуры

Для активации процесса коагуляции плазму инкубируют с оптимальным количеством тромбопластина и кальция. Затем измеряют время формирования сгустка фибрина.

Реагенты

Примечание

Реагент Thromborel® S можно использовать как при определении вручную, так и в автоматических анализаторах гемостаза. Siemens Healthcare Diagnostics предоставляет справочные руководства (краткие инструкции) для ряда анализаторов гемостаза. Справочные руководства (краткие инструкции) содержат информацию по работе с анализатором и проведению анализа, которая может отличаться от информации, приведенной в настоящей инструкции по применению. В подобном случае информация, приведенная в справочных руководствах (кратких инструкциях), имеет приоритет перед настоящей инструкцией по применению. Также ознакомьтесь с руководством по эксплуатации, предоставленным производителем анализатора.

Поставляемые материалы

10 x → 4 мл, REF OUNP 29

10 x → 10 мл, [REF] OUNP 49, [REF] 10484202

Каждая упаковка Thromborel® S содержит таблицу значений МИЧ, привязанных к серии и анализатору.

Состав

Реагент Thromborel® S: лиофилизированный человеческий плацентарный тромбопластин (≤ 60 г/л), хлорид кальция (прибл. 1,5 г/л), стабилизаторы

Консерванты: гентамицин (0,1 г/л),
5-хлор-2-метил-4-изотиазол-3-он и
2-метил-4-изотиазол-3-он (< 15 мг/л)

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.



Внимание! Thromborel® S

H317: Может вызывать аллергическую кожную реакцию.

P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501: Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. Не выносить загрязненную спецодежду с рабочего места. ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды с мылом. Если происходит раздражение кожи или появление сыпи: получите медицинскую помощь/внимание. Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями.

Паспорта безопасности (MSDS/SDS) доступны по адресу www.siemens.com/diagnostics.

Реагент Thromborel® S изготавливается из человеческой плаценты. Во время производственного процесса принимаются меры по удалению и/или инактивации вирусов, которые могут присутствовать. Тем не менее, поскольку отсутствие возбудителей инфекции невозможно гарантировать, со всеми материалами, полученными из человеческих тканей или биологических жидкостей, следует всегда обращаться с надлежащей осторожностью, соблюдая меры предосторожности, рекомендованные для материалов, представляющих биологическую опасность.

Подготовка реагентов

Растворите реагент Thromborel® S в указанном на этикетке флакона количестве дистиллированной или деионизированной воде и тщательно перемешайте, перевернув флакон 8–10 раз, затем нагрейте реагент до 37 °C перед использованием. Обратите внимание: после достижения реагентом температуры 37 °C его необходимо инкубировать при этой же температуре в течение 30 мин. Если применяется водяная баня, то общее рекомендуемое время инкубации должно составлять 45 мин. Перед использованием реагент следует тщательно перемешать.

Хранение и стабильность

Реагент Thromborel® S следует хранить нераспечатанным при температуре от 2 до 8 °C и использовать до даты истечения срока годности, указанной на этикетке.

Стабильность после восстановления:

при температуре от 37 °C	8 ч. (открытый флакон)
при температуре от 15 до 25 °C	2 дн. (открытый флакон)
при температуре от 2 до 8 °C	5 дн. (закрытый флакон)

Информация по стабильности после загрузки в прибор указана в справочных руководствах (кратких инструкциях) по каждому анализатору гемостаза.

Примечание относительно истечения срока годности реагента: значения контролей, выходящие за целевой диапазон для используемых контролей (например, плазмы контрольной нормальной (N)), указывают на истечение срока годности реагента.

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Плазма контрольная нормальная (N) или Dade® Ci-Trol® уровня 1
 Плазма контрольная патологическая (P), Dade® Ci-Trol® уровня 2 или Dade® Ci-Trol® уровня 3
 Калибратор PT-Multi (для получения подробной информации по использованию см. инструкцию по применению)
 Стандартная человеческая плазма или свежая нормальная плазма³ для определения времени реакции нормальной плазмы
 Раствор цитрата натрия (0,11 моль/л, 3,2 %) для забора крови
 Дистиллированная или деионизированная вода без консервантов
 Пластиковые пробирки
 Пластиковые пипетки для переноса материалов
 Пипетки для точного отмеривания 10,0 мл, 1,0 мл, 0,20 мл и 0,10 мл
 Анализатор гемостаза

Забор образца и обращение с ним

Осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия (0,11 моль/л) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены.
 Обработайте образец крови на центрифуге при 1500 x g в течение как минимум 15 мин. при комнатной температуре.
 Хранить в закрытой пробирке при комнатной температуре. Не хранить на льду или при температуре от 2 до 8 °C, поскольку холодовая активация фактора VII может исказить результаты.
 Анализ плазмы должен быть проведен не позднее чем через 24 ч. после забора крови. Образцы не должны оставаться при температуре 37 °C более пяти минут. Если пациент получает комбинированную антикоагулянтную терапию гепарином и кумарином, результаты могут зависеть от времени хранения.
 Для получения подробной информации о подготовке и хранении образцов см. документ CLSI H21-A5⁴.

Процедура

Выполнение анализа вручную:

Наберите пипеткой в пробирку, предварительно нагретую до температуры 37 °C	
Цитратная плазма	100 мкл
Инкубируйте в течение 1 мин. при температуре 37 °C	
Реагент Thromborel® S (нагретый до температуры 37 °C)	200 мкл
При добавлении реагента Thromborel® S запустите секундомер или таймер на анализаторе гемостаза и определите время свертывания.	

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: плазма контрольная нормальная (N) или Dade® Ci-Trol® уровня 1
 Терапевтический диапазон: плазма контрольная патологическая (P), Dade® Ci-Trol® уровня 2 или Dade® Ci-Trol® уровня 3
 Материал контроля качества двух уровней (нормальный и патологический диапазон) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене

флаконов с реагентами и как минимум каждые восемь часов каждый день, когда выполняются анализы. Материал контроля качества следует обрабатывать так же, как образцы. В лаборатории должны быть приняты свои собственные диапазоны контроля качества либо на основе значений и диапазонов, предлагаемых производителем контрольных материалов, либо на основе значений, полученных в лаборатории.

Если значения контролей выходят за пределы установленных диапазонов, проверьте инструмент, реагент и калибровку. Не создавайте отчет с результатами анализа пациента, пока причина отклонения значений не выяснена и не устранена.

Результаты

Результаты могут отображаться в секундах, в % от нормы, в виде протромбинового индекса (ПИ) или международного нормализованного отношения (МНО). Согласно рекомендациям официальных руководств и публикаций при мониторинге пероральной антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К показатели ПВ должны быть выражены только в виде МНО³.

Для получения протромбинового индекса время реакции образца делится на время реакции пула нормальной плазмы (например, стандартной человеческой плазмы):

$$\text{ПИ} = \frac{\text{Время реакции образца (в секундах)}}{\text{Время реакции нормальной плазмы (в секундах)}}$$

Если протромбиновый индекс определяется с использованием нормальной плазмы, ПИ которой не 1,0, ПИ этой плазмы необходимо учитывать при расчете:

$$\text{ПИ} = \frac{\text{Время реакции образца (в секундах)} \times \text{ПИ нормальной плазмы}}{\text{Время реакции нормальной плазмы (в секундах)}}$$

Протромбиновый индекс можно преобразовать в сопоставимые международные значения с помощью международного индекса чувствительности (МИЧ). Результаты отображаются в виде международного нормализованного отношения (МНО): $\text{МНО} = \text{ПИ}^{\text{МИЧ}}$

Реагент Thromborel® S калибруется по международному референтному препарату тромбопластина в тестах, выполняемых с использованием образцов нормальной плазмы и плазмы доноров, получающих пероральную антикоагулянтную терапию и находящихся в стабильной фазе. Значения МИЧ для реагента Thromborel® S представлены в таблице целевых значений, привязанных к серии.

Построение стандартной кривой в % от нормы

Для получения информации о расчете на основании % от нормы см. справочное руководство (краткую инструкцию) для анализатора.

Производный фибриноген

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

Ограничения

Обычные образцы с добавлением концентраций гепарина, превышающих 0,6 Е/мл, давали отклоняющиеся от нормы результаты. Однако реагент Thromborel® S может использоваться для контроля приема параллельно назначенных доз гепарина и пероральных антикоагулянтов. Такие ингибиторы, как волчаночный антикоагулянт, могут искажать протромбиновое время, приводя к получению значений МНО, которые не отражают истинный уровень антикоагуляции⁵.

Согласно данным производителя ORBACTIV, исследования показали, что оритавагин искусственно удлиняет ПВ и МНО до 24 часов. Мониторинг антикоагулянтного эффекта варфарина в течение 24 часов после дозы ORBACTIV может быть недостоверным.

На результаты ПВ или производного фибриногена может повлиять выбор антикоагулянта (например, оксалат вместо цитрата) и состояние образца (гемолизированный, липемический, парентеральное питание и т. п.). Последнее особенно важно при измерении ПВ с помощью оптических инструментов. Гирудин или иные прямые ингибиторы тромбина в терапевтических дозах повышают протромбиновое время⁶⁻⁸.

Результаты производного фибриногена в пределах референтного интервала можно сообщать напрямую. Результаты, выходящие за пределы референтного интервала, следует перемерить стандартным методом определения фибриногена, например методом определения фибриногена с помощью тромбинового реагента Dade® или реагента Multifibren® U. Измерение производного фибриногена не подходит пациентам с дисфибриногенемией⁹ или с удлинённым ПВ, например при приеме пероральных антикоагулянтов^{10,11}. Во время тромболитической терапии возможно отклонение показателей производного фибриногена и содержания фибриногена при его определении по Клауссу, в связи с чем следует осуществлять контроль терапии. Заменители плазмы крови, содержащие гидроксипропильный крахмал (ГЭК), могут помешать анализу. Поэтому не рекомендуется анализировать образцы плазмы, содержащие подобные заменители, методом определения производного фибриногена на основе ПВ.

Компания Siemens провела валидацию этих реагентов на различных анализаторах для оптимизации рабочих характеристик и соответствия спецификациям продукта.

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

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

Ожидаемые значения

Значения, полученные у здоровых лиц в различных лабораториях, отличаются в зависимости от используемой методики. Поэтому в каждой лаборатории должны быть приняты собственные референтные интервалы с учетом используемой методики и анализаторов гемостаза.

В исследованиях на системе SYSMEX CA-7000 с участием предположительно здоровых испытуемых были получены следующие референтные интервалы (процентили от 2,5 до 97,5):

Анализируемый параметр	Кол-во образцов (n)	Процентили от 2,5 до 97,5
ПВ	158	9,8–12,1 сек.
Производный фибриноген	124	1,7–3,2 г/л

ПВ (% от нормы)¹²

70–130 %

Терапевтические диапазоны

Терапевтические диапазоны для МНО могут варьироваться в зависимости от показаний для пероральной антикоагулянтной терапии².

Рабочие характеристики

Точность

Точность определения ПВ в значительной степени зависит от используемого метода. Точность для реагента Thromborel® S на системе ВСТ® оценивали путем 8 параллельных измерений образцов нормальной и патологической контрольной плазмы один раз в день в течение 5 дней. В этом исследовании точность в рамках одного анализа находилась в диапазоне от 0,7 % до 1,2 %, а межаналитическая точность — в диапазоне от 1,5 % до 2,2 %.

Сравнение методов

Сравнение реагента Thromborel® S с Британским сравнительным тромбопластином дало коэффициент корреляции 0,979 со значительным совпадением значений в процентах от нормы¹³.

Источники

1. Quick AJ, Stanly-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am J Med Sci.* 1935;190:501-11.
2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest.* 2008; 133:160S-198S.
3. Poller L. The prothrombin time. WHO/LAB/98.3. 1998.
4. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document H21-A5 (ISBN 1-56238-657-3). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 1908781898 USA, 2008.
5. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, et al. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol.* 2001;115:672-8.
6. Tobu M, Iqbal O, Messmore HL, et al. Influence of different anticoagulant agents on fibrinopeptide A generation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003;9:273-92.
7. Fenyvesi T, Joerg I, Harenberg J. Influence of Lepirudin, Argatroban, and Melagatran on prothrombin time and additional effect of oral anticoagulation. *Clin Chem.* 2002;48:1791-4.
8. Tobu M, Iqbal O, Hoppensteadt D, et al. Anti-Xa and anti-IIa drugs alter International Normalized Ratio measurements: Potential problems in the monitoring of oral anticoagulants. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2004;10:301-9.
9. Llamas P, Santos AB, Outeiriño J, et al. Diagnostic utility of comparing fibrinogen Clauss and prothrombin time derived method. *Thromb Res.* 2004; 114: 73-4.
10. Wagner C, Dati F. Fibrinogen. In: Thomas L, ed. *Clinical Laboratory Diagnostics.* Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998:609-12.
11. De Cristofaro R, Landolfi R. Measurement of plasma fibrinogen concentration by the prothrombin-time-derived method: applicability and limitations. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998 Apr;9(3):251-9.
12. Wagner C, Dati F. Prothrombin time (PT) test. In: Thomas L, ed. *Clinical Laboratory Diagnostics.* Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998:599-601.
13. Barthels M, Bruhn HD, Duckert F, et al. Bestimmung der Thromboplastinzeit mit einem neuen standardisierten Thromboplastin aus menschlicher Plazenta: Ergebnisse einer kooperativen Studie. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1987;25:267-80.

Определение символов

	Не использовать повторно		Срок годности
	Номер партии		Каталожный номер
	Внимание, обратитесь к сопроводительным документам		Производитель
	Уполномоченный представитель в Европе		Содержит достаточное количество реагентов для анализов
	Биологическая опасность		Медицинское устройство для диагностики <i>In Vitro</i>
	Температурные ограничения		См. инструкцию по пользованию
	Нестерильно		Символ CE
	Содержание		Объем восстановленного раствора
	Уровень		Беречь от солнечных лучей

BCT, Ci-Trol, Dade, Multifibren и Thromborel являются товарными знаками компании Siemens Healthcare Diagnostics.

SYSMEX является товарным знаком компании SYSMEX CORPORATION.

ORBACTIV является товарным знаком компании The Medicines Company.

© 2010 Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH.

Все права защищены.



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg/Germany

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



по доверенности
от 04.02.2021

10.0

Всего пронумеровано,
прошнумеровано и
скреплено печатью
листа (ов)