



April 8, 2021

To Whom it May Concern,

This is to certify that the attached documents are the Instructions for Use with Addendum for Russian Federation for:

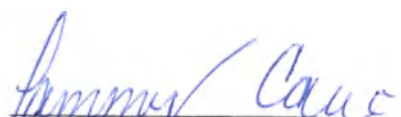
Reagent kit for the determination of Procalcitonin (ADVIA Centaur® BRAHMS Procalcitonin (ADVIA Centaur® BRAHMS PCT)) on ADVIA Centaur immunochemiluminescent analyzers

For and on behalf of
Siemens Healthcare Diagnostics Inc.


Idrissa Sparks-Tillman
Senior Manager, Regulatory Affairs

Siemens Healthcare Diagnostics, Inc.

511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591 USA


Notary Public

Tammy Cave
Notary Public, State of New York
Registration No. 01CA6384044
Qualified in Westchester County
My Commission Expires December 3, 2022

ADVIA Centaur[®] XP
ADVIA Centaur[®] XPT
 Immunoassay Systems

Набор реагентов для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur[®] BRAHMS Procalcitonin (ADVIA Centaur[®] BRAHMS PCT)) на анализаторах иммунохемилюминесцентных серии ADVIA Centaur

Текущая редакция и дата [*]	Ред. D, 2020-02
Наименование изделия	Набор реагентов для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur [®] BRAHMS Procalcitonin (ADVIA Centaur [®] BRAHMS PCT)) на анализаторах иммунохемилюминесцентных серии ADVIA Centaur  11202697
Системы	Система ADVIA Centaur XP Система ADVIA Centaur XPT
Необходимые, но не предоставленные материалы	Материал для контроля качества ADVIA Centaur BRAHMS PCT Quality Control Material  11202698
	Промывочный раствор ADVIA Centaur Wash 1 (2 x 1500 мл)  10310032
	Промывочный раствор ADVIA Centaur Wash 1 (2 x 2500 мл)  10319550
Типы образцов	Сыворотка, обработанная гепарином (литиевая, натриевая соль) плазма, ЭДТА-плазма
Диапазон анализа	0,02–75,00 нг/мл
Хранение реагента	2–8 °C
Стабильность реагентов на борту анализатора	60 дней

^{*} В ред. В или более поздних редакциях вертикальная черта на полях обозначает техническое обновление предыдущей версии.

Назначение

Набор реагентов ADVIA Centaur® BRAHMS Procalcitonin (ADVIA Centaur® BRAHMS PCT) предназначен для диагностики *in vitro*, и используется для количественного определения прокальцитонина (PCT) в сыворотке и плазме (ЭДТА, литий-гепарин и натрий-гепарин) крови человека на анализаторах иммунохемилюминесцентных серии ADVIA Centaur.

Набор реагентов ADVIA Centaur® BRAHMS Procalcitonin (ADVIA Centaur® BRAHMS PCT) в сочетании с другими лабораторными данными и клинической оценкой предназначен для использования в качестве дополнительного метода при:

- Оценке риска прогрессирования тяжелого сепсиса или септического шока у тяжелобольных пациентов в первый день пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ).
- Оценке риска прогностической 28-дневной летальности от всех причин для пациентов с диагнозом тяжелого сепсиса или септического шока в ОИТ, или в отделении неотложной помощи, или в другой палате перед поступлением в ОИТ с использованием процентного изменения уровня PCT в динамике по времени.
- Принятии решений по антибиотикотерапии для пациентов с подозрением или с подтвержденной инфекцией нижних дыхательных путей (ИНДП), определяемой как внебольничная пневмония (ВБП), острый бронхит и обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в условиях больницы или отделения неотложной помощи.
- Принятии решения о продолжении антибиотикотерапии у пациентов с подтвержденным сепсисом или подозрением на него.

ВНИМАНИЕ!

Метод определения прокальцитонина ADVIA Centaur BRAHMS Procalcitonin (PCT) не показан к применению в качестве самостоятельного диагностического анализа и должен использоваться в сочетании с клиническими признаками и симптомами инфекции или другими результатами диагностики. В случаях несоответствия лабораторных результатов клинической картине или анамнезу следует выполнить дополнительные анализы.

Решения об антибиотикотерапии НЕ должны основываться исключительно на концентрациях PCT.

Результаты анализа PCT всегда следует интерпретировать в контексте клинического состояния пациента и другими лабораторными результатами. Изменения уровня PCT для прогнозирования смертности и общей смертности сильно зависят от многих факторов, в том числе существующих у пациента факторов риска и хода заболевания.

Необходимость продолжать лечение в ОИТ на 4 день и другие независимые переменные, например возраст и балльный показатель динамической оценки органной недостаточности (SOFA), также являются значимыми прогностическими факторами риска 28-дневной кумулятивной смертности.

Уровень PCT может оставаться нормальным у пациентов с инфекцией, вызванной некоторыми атипичными возбудителями, например *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*.¹

Некоторые заболевания, например тяжелая степень почечной недостаточности, могут влиять на значения PCT; их следует считать потенциально искажающими клиническими факторами при интерпретации значений PCT.²

Безопасность и характеристики лечения на основании PCT у лиц младше 18 лет, беременных женщин, лиц с нарушениями иммунитета или лиц, принимающих иммуномодуляторы, официально не анализировались в подтверждающих клинических исследованиях.

Повышенный уровень PCT не всегда может быть связан с системной инфекцией.²⁻⁵ Эти состояния включают, в числе прочего:

- Пациентов с обширными травмами и (или) после недавней хирургической операции, в том числе находящихся на искусственном кровообращении, или с ожогами;
- Пациентов, получающих лечение с применением антител ОКТЗ, ОК-432, интерлейкинов, ФНО-альфа и других препаратов, стимулирующих высвобождение провоспалительных цитокинов или приводящих к анафилаксии;
- Пациентов с диагнозом острой медуллярной С-клеточной карциномы, мелкоклеточной карциномы легких или нейроэндокринной опухоли бронхов;
- Пациентов с острым или хроническим вирусным гепатитом и (или) декомпенсированным тяжелым циррозом печени (класс С по Чайлд-Пью);
- Пациентов с продолжительным или тяжелым кардиогенным шоком, продолжительными тяжелыми аномалиями перфузии органов или после реанимации при остановке сердца;
- Пациентов, получающих лечение с применением перитонеального диализа или гемодиализа;
- Пациентов с билиарным панкреатитом, химическим пневмонитом или тепловым ударом;
- Пациентов с инвазивными грибковыми инфекциями (например, кандидозом и аспергиллезом) или острыми приступами малярии, обусловленной *plasmodium falciparum*; и
- Новорожденных в первые 2 дня жизни.

Краткий обзор и описание

Тяжелый сепсис и септический шок входят в число основных причин летального исхода у тяжелобольных пациентов в ОИТ. Экономическое бремя, связанное с данным заболеванием, очень велико. По оценкам проведенного в 2001 г. в США исследования средние затраты на пациента составляют 22100 долл. США, среднее время пребывания в отделении интенсивной терапии — 19,6 дня, а общие ежегодные затраты — 16,7 млрд. долл. США.⁶

Несмотря на значительные усилия, направленные на понимание основных принципов патофизиологии и улучшение терапевтических концепций, показатель смертности от сепсиса все еще остается высоким и составляет 30–50 %, а показатель смертности от септического шока достигает 80 %.⁷

В США около 750 000 пациентов в год страдает от сепсиса, являющегося причиной около 215 000 летальных исходов в год, или 500 летальных исходов в день. Вследствие общего старения популяции и обусловленного технологиями увеличения продолжительности жизни, ожидается, что частота сепсиса будет возрастать приблизительно на 1,5 % в год.⁶ Согласно данным эпидемиологического исследования, проведенного Медицинской школой Университета Эмори и Центрами по контролю и профилактике заболеваний, частота сепсиса в США за период с 1979 г. по 2000 г. возросла более чем на 300 %. Частично это связано с чрезмерным назначением антибиотиков и появлением штаммов бактерий, устойчивых к антибиотикам.⁸

PCT состоит из 116 аминокислот и является прогормоном кальцитонина.

При нормальном метаболизме PCT вырабатывается С-клетками щитовидной железы, где он подвергается протеолизу и преобразуется в гормон кальцитонин, вовлеченный в гомеостаз кальция. Показано, что при воздействии провоспалительных факторов, в частности, вследствие бактериального заражения, некоторые виды клеток и органы усиливают продукцию PCT.^{9,10} С другой стороны, показано, что непосредственно после травм, не сопровождающихся бактериальной инвазией (например, после обширного оперативного вмешательства, тяжелых ожогов, у новорожденных при рождении, при

вирусных инфекциях, аллергических расстройствах, аутоиммунных заболеваниях или отторжении трансплантированного органа), уровень РСТ временно возрастает до значений менее 0,5 нг/мл с последующим быстрым возвращением к исходным уровням.¹¹ В целом было установлено, что РСТ является важным маркером крови, благодаря которому можно отличать бактериальную инфекцию от других причин, стимулирующих провоспалительную реакцию.¹¹

Ранняя диагностика и лечение сепсиса связаны с улучшением исхода заболевания у пациента.^{11,12} У здоровых субъектов уровень РСТ составляет менее 0,1 нг/мл.^{13–15} В зависимости от других клинических оценок уровень РСТ свыше 0,1 нг/мл может указывать на клинически значимую бактериальную инфекцию, требующую антибиотикотерапии.¹¹ Системная реакция организма в ответ на бактериальную инфекцию приводит к быстрому повышению уровня РСТ в течение 6–12 часов. Выраженность повышения уровня РСТ коррелирует с тяжестью бактериальной инфекции.² Следует считать, что пациенты с уровнем РСТ выше 0,5 нг/мл подвергаются риску развития тяжелого сепсиса или септического шока.^{16,17} И наоборот, показано, что подавление септической инфекции после лечения приводит к сопутствующему снижению уровня РСТ до нормальных значений (период полувыведения при этом составляет 24 часа).^{18,19} Во время эпизодов тяжелой бактериальной инфекции и сепсиса уровень циркулирующего в крови РСТ обычно возрастает до значений выше 2 нг/мл, а иногда — заметно выше 500 нг/мл.¹⁷

Уровень РСТ в 1 день (день после первичного клинического диагноза тяжелого сепсиса или септического шока) можно использовать для расчета процентного изменения уровня РСТ на 4 день, если данные измерения в 0 день недоступны.²⁰

Оценивая изменения концентрации РСТ со временем, врач может использовать данные результаты в качестве вспомогательного средства оценки риска смертности после диагноза тяжелого сепсиса или септического шока.

Несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продемонстрировали эффективность использования РСТ в качестве основания для применения антибиотиков у пациентов с острыми инфекциями дыхательных путей и сепсисом (дополнительную информацию см. в разделах «Принятие решений по антибиотикотерапии у пациентов с подтвержденной инфекцией нижних дыхательных путей или подозрением на нее» и «Принятие решений относительно прекращения приема антибиотиков пациентами с подозрением на сепсис или с подтвержденным сепсисом» в разделе «Клинические характеристики эффективности»). Согласно заданному алгоритму (описанному в разделе «Интерпретация результатов»), РСТ помогает клинически безопасно снижать потребление антибиотиков без увеличения частоты смертности или неудачного лечения.

Результаты анализа ADVIA Centaur BRAHMS PCT следует использовать в сочетании с другими лабораторными данными и клинической оценкой.

Принципы проведения теста

Метод ADVIA Centaur BRAHMS PCT — это 2-стадийный сэндвич-иммуноанализ на основе прямой хемилюминесцентной технологии, в котором используются 3 мышиных моноклональных антитела, специфичных к РСТ. Первое антитело в реагенте Lite является моноклональным анти-РСТ антителом мыши, меченым акридиновым эфиром. Второе и третье антитела в дополнительном реагенте представляют собой моноклональные анти-РСТ антитела мыши, меченые флуоресцеином. Иммунный комплекс, образуемый с РСТ, захватывается моноклональным анти-флуоресцеиновым антителом мыши, связанным с парамагнитными частицами в твердой фазе.

Между количеством РСТ в образце пациента и количеством относительных световых единиц (RLU), зарегистрированных системой, существует прямая зависимость.

Реагенты

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность реагента
Упаковка основных реагентов для определения прокальцитонина ADVIA Centaur BRAHMS PCT ReadyPack [®] ; Лайт-реагент (Lite)	5,0 мл/упаковка реагента анти-РСТ (мышинное моноклональное) антитело (~0,5 мкг/мл), меченое акридиновым эфиром, в белковом буферном растворе с добавлением бычьего сывороточного альбумина (БСА), поверхностно-активного вещества и консервантов	2–8 °C На борту анализатора	Невскрытый: Стабилен до истечения срока годности, указанного на картонной упаковке 60 дней
Упаковка основного реагента для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur BRAHMS PCT) ReadyPack Реагент твердой фазы	10,0 мл/упаковка реагента Парамагнитные частицы (ПМЧ), покрытые анти-флуоресцеиновыми (моноклональными мышинными) антителами (~0,15 мг/мл), в буферном растворе с добавлением поверхностно-активного вещества и консервантов	2–8 °C На борту анализатора	Невскрытый: Стабилен до истечения срока годности, указанного на картонной упаковке 60 дней
Упаковка дополнительного реагента для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur BRAHMS PCT) ReadyPack Дополнительный Реагент 	5,0 мл/упаковка реагента анти-РСТ (мышинное моноклональное) антитело (~13,3 мкг/мл), меченое флуоресцеином, в белковом буферном растворе с добавлением БСА, поверхностно-активного вещества и консервантов	2–8 °C На борту анализатора	Невскрытый: Стабилен до истечения срока годности, указанного на картонной упаковке 60 дней
Калибратор для определения прокальцитонина BRAHMS (ADVIA Centaur BRAHMS PCT Calibrator)	2,0 мл/флакон Лиофилизированный рекомбинантный прокальцитонин в лошадиной сыворотке с консервантами	2–8 °C	Невскрытый: (Лиофилизированный) стабилен до истечения срока годности, указанного на флаконе Восстановленный: 24 часа
		На борту анализатора ≤ –20 °C	8 часов Восстановленный: 42 дня; 5 циклов заморозки-разморозки
Промывочный раствор ADVIA Centaur Wash 1 [®] 	1500 мл/упаковка Фосфатный буферный физиологический раствор с добавлением натрия азиды (< 0,1 %) и поверхностно-активного вещества	2–25 °C На борту анализатора	Невскрытый: стабилен до истечения срока годности, указанного на упаковке 1 месяц
Промывочный раствор ADVIA Centaur Wash 1 [®] 	2500 мл/упаковка Фосфатный буферный физиологический раствор с добавлением натрия азиды (< 0,1 %) и поверхностно-активного вещества	2–25 °C На борту анализатора	Невскрытый: стабилен до истечения срока годности, указанного на упаковке 1 месяц

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность реагента
Упаковка Дополнительного реагента ADVIA Centaur ReadyPack; Мультидилуэнт (Multi-Diluent 11 [®]) 	25,0 мл/упаковка реагента Лошадиная сыворотка с добавлением натрия азида (0,1 %) и консервантов	2–8 С На борту анализатора	Невскрытый: До истечения срока годности, указанного на упаковке 28 дней после вскрытия упаковки дополнительных реагентов

^a См. «Необходимые, но не предоставленные материалы».

^b См. «Дополнительные материалы».

Предупреждения и меры предосторожности

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



ОСТОРОЖНО!

Это устройство содержит материал животного происхождения и требует обращения как с потенциальным носителем или переносчиком заболеваний.

Содержит натрия азид в качестве консерванта. Азид натрия может вступать в реакцию с медными и свинцовыми трубами, образуя взрывоопасные азиды металлов. В ходе утилизации смывайте реагенты большим количеством воды, чтобы предотвратить накопление азидов. Утилизация в канализационную систему должна производиться в соответствии с действующими нормативными требованиями.



**H319, H315, H317
P280, P272,
P305+P351+P338,
P337+P313,
P302+P352,
P333+P313, P363,
P501**

Внимание!

Вызывает серьезное раздражение глаз. Вызывает раздражение кожи. Может вызывать аллергическую кожную реакцию. Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица. Не выносить загрязненную спецодежду с рабочего места. ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промойте глаза водой в течение нескольких минут. Снимите контактные линзы, если Вы ими пользуетесь и это легко сделать. Продолжите промывание глаз. Если раздражение глаз не проходит: Обратитесь за медицинской помощью. ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Вымойте водой с мылом. При появлении признаков раздражения кожи или сыпи: Обратитесь за медицинской помощью. Необходимо выстирать загрязненную одежду перед повторным использованием. Утилизируйте содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными правилами.

Содержит: реакционную смесь 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-он и 2-метил-2Н-изотиазол-3-он (3:1) (в калибраторе ADVIA Centaur BRAHMS PCT CAL)

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

Для диагностики *in vitro*.

Подготовка реагентов

Все реагенты поставляются в жидкой форме и готовы к использованию.

Перед загрузкой в систему перемешивайте все упаковки основных реагентов вручную. Визуально проверьте дно упаковки реагентов, чтобы убедиться, что все частицы распределились по объему и ресуспендировались. Для получения подробной информации о подготовке реагентов для использования см. инструкции по эксплуатации системы.

Примечание

- Утилизируйте упаковки основного реагента по истечении периода стабильности на борту анализатора.
- Запрещается использовать реагенты с истекшим сроком годности.

Хранение и стабильность

Храните реагенты в вертикальном положении при температуре 2–8°C.

Защищайте упаковки реагентов от всех источников тепла и света. Загруженные в систему упаковки реагентов защищены от света. Храните неиспользованные упаковки реагентов при температуре 2–8°C вдали от источников тепла и света.

Все реагенты стабильны в случае хранения при температуре 2–8°C до истечения срока годности, указанного на упаковке.

Взятие образцов и работа с ними

Рекомендованными для данного анализа типами образцов являются сыворотка, плазма с литий-гепарином или натрий-гепарином, и плазма обработанная ЭДТА.

При обращении с образцами крови и их хранении следуйте рекомендациям, разработанным Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)) и подкрепленными результатами дополнительных исследований по обращению с образцами:²¹

- При сборе образцов крови соблюдайте общие меры предосторожности при венепункции.
- Перед центрифугированием дайте сыворотке загустеть.
- Всегда держите пробирки закрытыми и в вертикальном положении.
- Запрещается использовать пробы, хранившиеся при комнатной температуре дольше 8 часов.
- Если анализ не был проведен в течение 8 часов, плотно закройте образцы и храните их при температуре 2–8°C.
- Если тест не был проведен в течение 48 часов, то заморозьте образцы при температуре не выше –20°C.
- Образцы допускается замораживать не более пяти раз; после размораживания они подлежат тщательному перемешиванию.

Информация об обработке и хранении образцов предоставляется пользователям в качестве рекомендации. Каждая отдельная лаборатория в случае утверждения альтернативных критериев стабильности, отвечающих определенным потребностям, обязана использовать все доступные справочные материалы и (или) результаты собственных исследований.

Процедура

Предоставленные материалы

Предоставляются следующие материалы:

REF	Содержание	Количество тестов
11202697	1 упаковка основного реагента для определения прокальцитонина BRAHMS (ADVIA Centaur BRAHMS PCT) ReadyPack, содержащая Лайт-реагент (Lite) и реагент твердой фазы 1 упаковка дополнительного реагента ReadyPack, содержащая дополнительный реагент ANC ADVIA Centaur и ADVIA Centaur CP BRAHMS PCT Карта эталонной кривой 1 флакон лиофилизированного калибратора для определения прокальцитонина BRAHMS (ADVIA Centaur BRAHMS PCT Calibrator) с низкой концентрацией CAL L 1 флакон лиофилизированного калибратора для определения прокальцитонина BRAHMS (ADVIA Centaur BRAHMS PCT Calibrator) с высокой концентрацией CAL H Этикетки со штрих-кодами для калибраторов ADVIA Centaur и ADVIA Centaur CP BRAHMS PCT Карты значений калибратора	100

Необходимые, но не предоставленные материалы

Для применения данного метода необходимы следующие материалы, не входящие в комплект набора:

Изделие	Описание	
REF 11202698	Реагент для определения прокальцитонина BRAHMS (ADVIA Centaur BRAHMS PCT) материал для контроля качества	2 x 2 мл, контроль 1 CONTROL 1 2 x 2 мл, контроль 2 CONTROL 2 Карта ожидаемых значений
REF 10310032 (112351)	Промывочный раствор 1 (ADVIA Centaur Wash 1) WASH 1	2 x 1500 мл/упаковка
REF 10319550 (03773025)	Промывочный раствор 1 (ADVIA Centaur Wash 1) ^a WASH 1	2 x 2500 мл/упаковка

^a для систем емкостью 2500 мл

Дополнительные материалы

Для применения данного метода могут понадобиться следующие материалы, не входящие в комплект набора:

Изделие	Описание	
REF 10309942 (110313)	Мультидилуент 1 (ADVIA Centaur Multi-Diluent 1) M-DIL 1	6 упаковок дополнительного реагента ReadyPack содержащих 25 мл/упаковка
REF 10309941 (110312)	Мультидилуент 1 (ADVIA Centaur Multi-Diluent 1) M-DIL 1	2 упаковки дополнительного реагента ReadyPack содержащих 25 мл/упаковка

Процедура анализа

Для получения подробных инструкций по проведению процедуры см. Инструкции по эксплуатации системы.

Система автоматически выполняет следующие действия:

- Внесение 100 мкл образца в кювету и инкубирование в течение 15 секунд.
- Внесение 45 мкл дополнительного реагента и инкубирование в течение 5,75 минут при 37°C.
- Внесение 100 мкл реагента твердой фазы и 50 мкл дополнительного Лайт-реагента (Lite) и инкубирование в течение 18 минут при 37°C.
- Отделение реагента твердой фазы от смеси и аспирацию несвязанного реагента.
- Промывание кювет с помощью реагента ADVIA Centaur Wash 1.
- Внесение по 300 мкл кислого и щелочного реагентов для инициирования хемилюминесцентной реакции.

Между количеством PCT в образце пациента и количеством относительных световых единиц (RLU), зарегистрированных системой, существует прямая зависимость.

Подготовка системы

Следите за тем, чтобы в системе было достаточно упаковок основных и дополнительных реагентов. Для получения подробной информации о подготовке системы см. инструкции по эксплуатации системы.

Загрузите упаковки реагентов ReadyPack в отсек для основных реагентов, при размещении учитывая направление стрелок. Система автоматически перемещает упаковки основных реагентов до получения гомогенной взвеси реагентов. Для получения подробной информации о загрузке реагентов см. инструкции по эксплуатации системы.

Если необходимо автоматическое разведение образца, загрузите ADVIA Centaur Multi-Diluent 1 (Мультидилуэнт 1) в отсек для дополнительных реагентов.

Подготовка образцов

Для получения одного результата в рамках этого анализа требуется 100 мкл пробы. В этот объем не входит неиспользуемый объем пробирки для образцов и дополнительный объем, необходимый при проведении повторных или иных тестов с применением одного и того же образца. Для получения подробной информации об определении минимального необходимого объема см. инструкции по эксплуатации системы.

Перед установкой образцов в анализатор проверьте их соответствие следующим характеристикам:

- В образцах отсутствуют фибрин или другие механические примеси.
- В образцах отсутствуют пузырьки.

Стабильность на борту анализатора

Реагенты в составе ADVIA Centaur BRAHMS PCT стабильны в случае хранения в не вскрытом виде до истечения срока годности, указанного на картонной упаковке, или хранения на борту анализатора в течение 60 дней.

Выполнение калибровки

Для калибровки теста ADVIA Centaur BRAHMS PCT используйте калибраторы ADVIA Centaur BRAHMS PCT Calibrator (Калибратор для определения прокальцитонина BRAHMS), входящие в каждый набор. Калибраторы из этого набора предназначены для использования с упаковкой основного реагента ReadyPack.

Примечание Калибраторы прокальцитонина, входящие в набор, предназначены для использования с реагентом твердой фазы, Лайт-реагентом (Lite) и дополнительным реагентом. Запрещается смешивать калибраторы прокальцитонина из одной партии с реагентом твердой фазы, Лайт-реагентом (Lite) и дополнительным реагентом из разных партий.

Подготовка калибраторов

1. При помощи градуированной или прецизионной пипетки добавьте 2,0 мл воды ЧДА в каждый флакон с калибратором.

Примечание Для получения информации о воде ЧДА см. инструкции по эксплуатации системы.

2. Оставьте калибраторы на 15–20 минут при комнатной температуре (20–30°C), для растворения лиофилизированного материала.
3. Осторожно взбалтывайте круговыми движениями и переворачивайте флаконы, пока содержимое флакона не станет гомогенным.

Аликвоты калибратора можно отбирать в плотно закрывающиеся пробирки для образцов. Их допускается замораживать на срок до 42 дней и размораживать не более пяти раз. Для обеспечения полной гомогенности размороженные калибраторы необходимо осторожно перемешивать и переворачивать.

Частота калибровки

Калибровка теста проводится в конце 35-дневного калибровочного интервала.

Кроме того, для теста ADVIA Centaur BRAHMS PCT требуется калибровка по двум точкам в следующих случаях:

- При смене номера партии упаковок основного реагента.
- При замене компонентов системы.
- При постоянный выходе результатов контроля качества за границы допустимого диапазона.

Использование этикеток со штрих-кодом

Примечание Этикетки со штрих-кодом для калибраторов различаются в зависимости от номера партии. Запрещается использовать этикетки со штрих-кодом из одной серии калибраторов для калибраторов из другой партии.

При выполнении анализа на прокальцитонин используйте этикетки со штрих-кодом калибраторов для анализа на прокальцитонин для маркировки пробирок для образцов, в которые добавлены калибраторы с низкой и высокой концентрациями. Размещайте этикетку со штрих-кодом на пробирке для образцов так, чтобы считываемые знаки, расположенные сбоку от штрих-кода, располагались вертикально.

Выполнение калибровки эталонной кривой

При обновлении номера партии реагентов для определения прокальцитонина ADVIA Centaur BRAHMS PCT требуется определение значений эталонной кривой. Для ввода значений эталонной кривой в систему при смене номера партии реагента ReadyPack рекомендуется использовать сканер штрих-кодов. Для ввода значений эталонной кривой в систему ADVIA Centaur XP можно использовать клавиатуру. Значения эталонной кривой содержатся в карте эталонной кривой. Для получения подробной информации о вводе значений калибровки см. инструкции по эксплуатации системы.

Выполнение контроля качества

Периодичность контроля качества определяется государственными нормативными актами или требованиями к аккредитации лаборатории.

Для получения подробной информации о вводе значений контроля качества см. инструкции по эксплуатации системы.

Минимальным требованием для контроля качества системы и анализа тенденций изменения графиков является постановка 2 уровней контрольного материала каждый день, когда выполняется анализ образцов. Анализ образцов контроля качества также необходимо проводить во время калибровки по 2 точкам. Обращайтесь с образцами контроля качества так же, как с образцами пациентов.

Компания Siemens Healthcare Diagnostics рекомендует использовать коммерчески доступные контрольные материалы как минимум 2 уровней (низкий и высокий). Удовлетворительный уровень эффективности достигается, когда полученные значения аналита не выходят за границы допустимого диапазона системы или диапазона, принятого в лаборатории, что должно быть закреплено в соответствующих внутренних лабораторных стандартах контроля качества.

Корректирующие действия

Не следует выдавать результаты для образцов, если результаты контроля качества не попадают в заданные или принятые в лаборатории установленные пределы. Примите следующие меры:

- Убедитесь в том, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь в том, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ выполнен в соответствии с инструкциями по применению.
- Повторите анализ, используя свежие образцы контроля качества.
- При необходимости обратитесь за помощью к местному специалисту технической поддержки или дистрибьютору.

Результаты

Влияние окружающей температуры на результаты



ОСТОРОЖНО!

Рабочий диапазон температур для метода определения прокальцитонина ADVIA Centaur BRAHMS PCT составляет 20–25 °C (68–77 °F).

Если температура в лаборатории ниже 20 °C (68 °F) или выше 25 °C (77 °F), то результаты определения прокальцитонина методом ADVIA Centaur BRAHMS PCT не следует включать в отчет. Тест для определения прокальцитонина ADVIA Centaur BRAHMS PCT чувствителен к изменениям температуры в помещении, что может повлиять на выход аналита в образцах пациента и контрольных образцах. Характер изменения результатов для образцов пациентов и контрольных материалов может меняться на $\pm 2,6$ % при изменении температуры на каждый градус Цельсия в общем диапазоне температуры в помещении 20–25 °C (68–77 °F).

Любые изменения температуры повлияют на результаты контроля качества для этого анализа и, следовательно, на результаты самого анализа. Чтобы обеспечить оптимальную эффективность тестов, каждая лаборатория должна самостоятельно определить частоту тестирования контрольных материалов с учетом температурных условий в помещении лаборатории.

Разведения

Информация о разведениях:

- Для получения точных результатов образцы пациентов с уровнями PCT выше 75,00 нг/мл необходимо развести и протестировать повторно.
- Чтобы использовать функцию автоматического разведения, реагент ADVIA Centaur Multi-Diluent 1 (Мультидилуэнт 1) должен быть загружен в систему и должны быть установлены следующие параметры системы:

Точка разбавления: $\leq 75,00$ нг/мл

Коэффициент разведения: 20

Для получения подробной информации об автоматических разведениях см. инструкции по эксплуатации системы.

Интерпретация результатов

Оценка риска прогрессирования до тяжелого сепсиса или септического шока

Метод определения прокальцитонина ADVIA Centaur BRAHMS PCT предназначен для использования в качестве вспомогательного средства при оценке риска прогрессирования до тяжелого сепсиса или септического шока у тяжелобольных пациентов в первый день пребывания в ОИТ.

Синдром системной воспалительной реакции (SIRS), сепсис, тяжелый сепсис и септический шок разделяли на категории в соответствии с критериями согласительной конференции Американской коллегии врачей-специалистов по заболеваниям грудной клетки/общества медицины критических состояний.²²

Результаты анализа PCT всегда следует интерпретировать в клиническом контексте медицинского профиля пациента. Поэтому клиницисты должны использовать результаты анализа PCT в сочетании с другими лабораторными данными и клиническими признаками.

Данные подтверждают следующие интерпретационные критерии оценки риска:^{16,17}

- **PCT > 2,0 нг/мл:** Уровень PCT более 2,0 нг/мл в первый день поступления в ОИТ ассоциирован с высоким риском прогрессирования тяжелого сепсиса и (или) септического шока.
- **PCT < 0,5 нг/мл:** Уровень PCT менее 0,5 нг/мл в первый день поступления в ОИТ ассоциирован с низким риском прогрессирования до тяжелого сепсиса и (или) септического шока.

Примечание Уровень PCT менее 0,5 нг/мл не исключает инфекции, поскольку локализованные инфекции (без системных признаков) также могут быть ассоциированы со столь низким уровнем. При измерении PCT на очень ранней стадии после начала процесса системной инфекции (обычно менее 6 часов) эти значения еще могут быть невелики.

Известно, что различные неинфекционные состояния вызывают изменения уровня PCT, и поэтому уровень PCT от 0,5 до 2,0 нг/мл следует интерпретировать в контексте специфической клинической картины и состояния (-й) у конкретного пациента. Рекомендуется выполнить повторный анализ PCT в течение 6–24 часов при получении концентраций $\leq 2,0$ нг/мл.

Процентное изменение уровня PCT в динамике по времени помогает в прогнозировании доли кумулятивной 28-дневной смертности у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком

В дополнение к вышеуказанным интерпретационным критериям оценки риска изменение концентрации PCT со временем обеспечивает прогностическую информацию о риске смертности^{23,24} в течение 28 дней для пациентов с диагнозом тяжелого сепсиса или септического шока, поступающих из отделения неотложной помощи, ОИТ, других палат или непосредственно из-за пределов больницы.

- Снижение уровня PCT на $\leq 80\%$ со дня постановки клинического диагноза тяжелого сепсиса или септического шока (0 день) до 4 дня после постановки клинического диагноза (4 день) ассоциировано с повышенным риском кумулятивной 28-дневной смертности от всех причин по сравнению со снижением на $> 80\%$.
- Комбинация первого уровня PCT ($\leq 2,0$ нг/мл или $> 2,0$ нг/мл) при постановке первоначального диагноза тяжелого сепсиса или септического шока в ходе заболевания пациента и изменения уровня PCT со временем до 4 дня обеспечивает дополнительную информацию о риске смертности.
- Уровень PCT в 1 день (день после первого клинического диагноза тяжелого сепсиса или септического шока) можно использовать для расчета процентного изменения уровня PCT на 4 день, если данные измерения в 0 день недоступны.

Данные подтверждают классификацию пациентов по повышенному и пониженному риску смертности в течение 28 дней в соответствии с рабочим процессом, приведенным ниже:

$$\Delta PCT = \frac{PCT_{\text{день 0 (или день 1)}} - PCT_{\text{день 4}}}{PCT_{\text{день 0 (или день 1)}}} \times 100\%$$

- $\Delta PCT \leq 80\%$: Снижение уровня PCT на 80 % или менее означает положительную разницу ΔPCT , соответствующую повышенному риску 28-дневной смертности от всех причин у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком.
- $\Delta PCT > 80\%$: Снижение уровня PCT более чем на 80 % означает отрицательную разницу ΔPCT , соответствующую пониженному риску 28-дневной смертности от всех причин у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком.



Используйте калькулятор изменения уровня прокальцитонина для определения результатов ΔPCT на основе абсолютных концентраций PCT у пациента, полученных в день постановки первоначального диагноза тяжелого сепсиса или септического шока (или на 24 часа позже) и через 4 дня: www.BRAHMS-PCT-Calculator.com.

Принятие решений по антибиотикотерапии для пациентов с подтвержденной инфекцией нижних дыхательных путей или подозрением на нее

Начало антибиотикотерапии				
Результат анализа PCT	< 0,10 нг/мл	0,10–0,25 нг/мл	0,26–0,50 нг/мл	> 0,50 нг/мл
Интерпретация	Антибиотикотерапия категорически не рекомендуется	Антибиотикотерапия не рекомендуется	Антибиотикотерапия рекомендуется	Антибиотикотерапия настоятельно рекомендуется
Последующее наблюдение	Следует рассмотреть возможность применения антибиотикотерапии независимо от результата анализа PCT при клинически нестабильном состоянии пациента, высоком риске нежелательного исхода, явных доказательствах наличия бактериального возбудителя или клиническом контексте, указывающем на основания для применения антибиотикотерапии. При приостановке антибиотикотерапии выполните повторную оценку на предмет сохранения или ухудшения симптомов и (или) повторите измерение PCT в течение 6–24 часов.		Для оценки эффективности лечения и в целях подтверждения решения о прекращении антибиотикотерапии образцы, полученные при последующем наблюдении, следует анализировать с периодичностью 1 раз в течение 1–2 дней²⁵ на усмотрение врача и с учетом развития и хода заболевания у пациента. Антибиотикотерапию можно корректировать по таблице прекращения, приведенной ниже:	

Прекращение антибиотикотерапии

Антибиотикотерапию можно прекратить, если PCT_{текущий} составляет $\leq 0,25$ нг/мл или при $\Delta PCT > 80\%$.

- PCT_{максимальный}: Максимальная наблюдаемая концентрация PCT.
- PCT_{текущий}: Последняя полученная концентрация PCT
- ΔPCT : Рассчитайте с помощью следующего уравнения:

$$\Delta PCT = \frac{\text{PCT}_{\text{максимальный}} - \text{PCT}_{\text{текущий}}}{\text{PCT}_{\text{максимальный}}} \times 100\%$$

Антибиотикотерапию можно продолжать на основании других клинических результатов, например явного прогрессирования согласно рентгенографии грудной клетки, а также текущей или возрастающей токсичности.

Если клиническая картина не улучшается и PCT остается высоким, выполните повторную оценку и рассмотрите возможность неудачного лечения или другие причины подобного состояния

Принятие решений по продолжению антибиотикотерапии для пациентов с подтвержденным сепсисом или подозрением на него

Для оценки эффективности лечения и в целях подтверждения решения о прекращении антибиотикотерапии образцы, полученные при последующем наблюдении, следует анализировать с периодичностью 1 раз в течение 1–2 дней²⁵ на усмотрение врача и с учетом развития и хода заболевания у пациента. Антибиотикотерапию можно корректировать по таблице прекращения, приведенной ниже:

Антибиотикотерапию можно прекратить, если PCT_{текущий} составляет $\leq 0,50$ нг/мл или при $\Delta PCT > 80$ %.

• PCT_{максимальный}: Максимальная наблюдаемая концентрация PCT.

• PCT_{текущий}: Последняя полученная концентрация PCT

• ΔPCT : Рассчитайте с помощью следующего уравнения:

$$\Delta PCT = \frac{PCT_{\text{максимальный}} - PCT_{\text{текущий}}}{PCT_{\text{максимальный}}} \times 100 \%$$

Антибиотикотерапию можно продолжать на основании других клинических результатов, например невозможности контроля местной инфекции, или текущей нестабильности физиологического состояния.

Если клиническая картина не улучшается и PCT остается высоким, выполните повторную оценку и рассмотрите возможность неудачного лечения или другие причины подобного состояния

Результаты теста всегда следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ограничения

Рабочий диапазон температур для метода определения прокальцитонина ADVIA Centaur BRAHMS PCT составляет 20–25°C (68–77°F). Если температура в лаборатории ниже 20°C (68°F) или выше 25°C (77°F), то результаты определения прокальцитонина методом ADVIA Centaur BRAHMS PCT не следует включать в отчет.

После калибровки запрещается переливать калибраторы обратно во флаконы, поскольку возможно испарение, которое может отрицательно сказаться на эффективности их дальнейшего использования.

Утилизируйте калибраторы, оставшиеся в пробирках для образцов по истечении 8 часов.

Запрещается добавлять калибратор в пробирки для образцов в случае израсходования содержимого. При необходимости внесите свежие калибраторы.

Гетерофильные антитела в сыворотке крови человека могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами реагента, затрудняя проведение иммунных анализов *in vitro*.¹⁰ У пациентов, постоянно контактирующих с животными или продуктами животной сыворотки, может наблюдаться мешающее влияние такого рода, что может приводить к получению аномальных значений. Для диагностики может потребоваться дополнительная информация.

Запрещается использовать образцы, содержащие флуоресцеин. Уровни флуоресцеина выше 0,10 мкг/мл могут спровоцировать получение заниженных результатов анализа. Согласно имеющимся данным, в организме пациентов, подвергающихся флуоресцентной ангиографии сетчатки, заметные количества флуоресцеина могут сохраняться в течение 48–72 часов после проведения процедуры. У пациентов с почечной недостаточностью, в том числе при диабете, задержка может быть более долгой. Такие образцы могут давать заниженные значения при проведении данного анализа и не должны анализироваться.^{11,12} При тестировании образцов, в которые флуоресцеин добавляли в максимальной теоретической концентрации (250 мкг/мл), используемой у данных пациентов, получили уровни прокальцитонина $< 0,2$ нг/мл вместо истинного значения 0,5 нг/мл.

Ожидаемые значения

В популяции здоровых по их собственным оценкам пациентов ($N = 144$), значение PCT, соответствующее 99-му процентилю, составляло $<0,05$ нг/мл.

Состав реагентов, используемых в системах ADVIA Centaur, идентичен составу реагентов, используемых в системе Atellica IM Analyzer. Ожидаемые значения были получены при помощи устройства Atellica IM Analyzer.

Рабочие характеристики

Состав реагентов, используемых в системах ADVIA Centaur, идентичен составу реагентов, используемых в системе Atellica IM Analyzer. Часть рабочих характеристик метода ADVIA Centaur была установлена с использованием системы Atellica IM Analyzer.

Диапазон измерений

Тест ADVIA Centaur BRAHMS PCT пригоден для определения концентраций прокальцитонина в диапазоне 0,02–75,00 нг/мл

Клинические эксплуатационные характеристики

Состав реагентов, используемых в системах ADVIA Centaur, идентичен составу реагентов, используемых в системе Atellica IM Analyzer. Клинические эксплуатационные характеристики для метода Atellica IM PCT были получены при помощи устройства Atellica IM Analyzer. Взаимосвязь между системами Atellica IM Analyzer и ADVIA Centaur, а также соотношения, связывающие аналитические методики Atellica IM Analyzer и B-R-A-N-M-S PCT-чувствительный метод Kryptor описаны в разделе «Сравнение методов».

Процентное изменение уровня PCT в динамике по времени помогает в прогнозировании кумулятивной смертности в течение 28 дней у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком

Метод Atellica IM BRAHMS PCT оценивался на предмет способности прогнозировать кумулятивную 28-дневную смертность от всех причин в исследовании с участием 858 взрослых пациентов с диагнозом тяжелого сепсиса или септического шока, набранных в 13 исследовательских центрах в США. В анализируемую популяцию (598 пациентов) было включено 44 % женщин и 56 % мужчин, средний возраст составлял 64 года. Приблизительно у половины пациентов был диагностирован тяжелый сепсис (51 %) или септический шок (49 %). Инфекции были в основном бытовыми (91 %).²³

Двоичное представление результата анализов ($\Delta PCT > 80\%$ или $\leq 80\%$) был значимо ассоциирован с 28-дневной кумулятивной смертностью (жизненным статусом на 28 день) (значение p для двустороннего точного критерия Фишера = 0,009). Эта ассоциация оставалась значимой при внесении поправки на подгруппы пациентов, находящихся в ОИТ и не в ОИТ (на основании местопребывания в больнице на 4 день после постановки диагноза) (значение p для критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля = 0,044). В каждой из подгрупп со своим альтернативным значением ΔPCT показатель 28-дневной кумулятивной смертности был стратифицирован в соответствии с потребностью в продолжении лечения в ОИТ на 4 день и (или) выбору в 0 или 1 день в качестве дня исходного измерения для расчета ΔPCT следующим образом:

Риск 28-дневной смертности, стратифицированный по местопребыванию пациента на 4 день ΔPCT > 80 % = результат отрицательный ΔPCT ≤ 80 % = результат положительный					
Местопребывани е пациента на 4 день	Интервал PCT	Риск 28-дневной смертности		Прогностическая точность ^a	
		ΔPCT > 80 % (95 %-ный ДИ) ^b	ΔPCT ≤ 80 % (95 %-ный ДИ)	Чувствительность (%) (95 %-ный ДИ)	Чувствительность (%) (95 %-ный ДИ)
ОИТ	ΔPCT4.0	21,1 (12,2–30,0)	29,9 (23,2–36,6)	75,8 (65,7–85,9)	33,8 (26,9–40,7)
	ΔPCT4.1	19,0 (10,4–27,6)	31,1 (24,2–37,9)	77,3 (67,1–87,5)	36,1 (29,1–43,1)
За пределами ОИТ	ΔPCT4.0	5,7 (1,7–9,8)	10,7 (6,4–15,0)	73,7 (57,1–90,3)	41,3 (35,5–47,2)
	ΔPCT4.1	7,4 (2,7–12,0)	9,5 (5,5–13,6)	67,9 (50,6–85,2)	38,5 (32,7–44,3)

^a Прогностическая точность относится к точности прогнозирования риска смертности на основании ΔPCT (≤ 80 % против > 80 %)

^b Доверительный интервал.

Дополнительная стратификация пациентов на основании абсолютного начального уровня PCT (больше или ≤ 2,0 нг/мл) в 0 день (ΔPCT 4.0) или 1 день (ΔPCT 4.1) позволила выявить подгруппы со значительно пониженной или повышенной смертностью с учетом их места их пребывания в больнице на 4 день. Риск смертности и прогностические характеристики приведены для следующих подгрупп далее в таблицах:

1. Пациенты с PCT > 2,0 нг/мл в день 0 (или в 1 день), которые на 4 день все еще получают лечение в ОИТ.
2. Пациенты с PCT ≤ 2,0 нг/мл в день 0 (или в 1 день), которые на 4 день все еще получают лечение в ОИТ.
3. Пациенты с PCT > 2,0 нг/мл в день 0 (или в 1 день), которые на 4 день уже не получают лечение в ОИТ.
4. Пациенты с PCT ≤ 2,0 нг/мл в день 0 (или в 1 день), которые на 4 день уже не получают лечение в ОИТ.

Риск 28-дневной смертности, стратифицированный по
местопребыванию пациента на 4 день
Абсолютное значение PCT в 0 день
ΔPCT > 80 % = результат отрицательный
ΔPCT ≤ 80 % = результат положительный

Местопре- бывание пациента на 4 день	PCT в 0 день	Риск 28-дневной смертности		Прогностическая точность ^a	
		ΔPCT > 80 % (95 %-ный ДИ) ^b	ΔPCT ≤ 80 % (95 %-ный ДИ)	Чувствительность (%) (95 %-ный ДИ)	Чувствительность (%) (95 %-ный ДИ)
ОИТ	≤ 2,0 нг/мл	12,8 (0,0–36,7)	23,2 (13,9–32,5)	94,8 (84,9–100,0)	10,3 (2,4–18,2)
	> 2,0 нг/мл	22,0 (12,5–31,6)	35,2 (25,8–44,6)	68,6 (55,7–81,5)	46,9 (37,8–55,9)
За пределами ОИТ	≤ 2,0 нг/мл	0,0 (0,0–21,8)	8,1 (3,5–12,7)	100,0 (71,5–100,0)	10,5 (4,9–16,2)
	> 2,0 нг/мл	6,4 (1,9–11,0)	16,1 (6,8–25,3)	57,6 (33,7–81,4)	67,2 (59,5–74,9)

^a Прогностическая точность относится к точности прогнозирования риска смертности на основании ΔPCT (≤ 80 % против > 80 %)

^b Доверительный интервал.

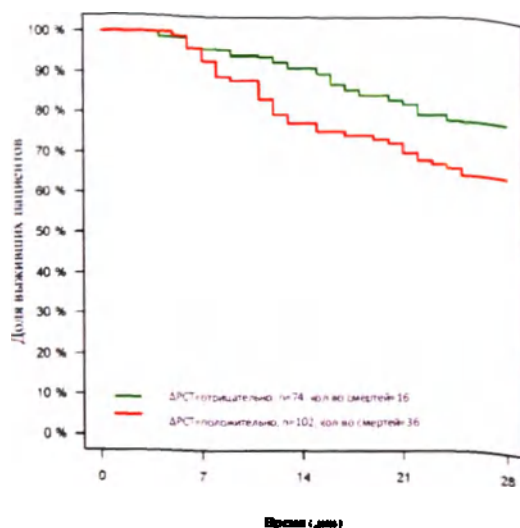
Риск 28-дневной смертности, стратифицированный по
местопребыванию пациента на 4 день
Абсолютное значение PCT в 1 день
ΔPCT > 80 % = результат отрицательный
ΔPCT ≤ 80 % = результат положительный

Местопре- бывание пациента на 4 день	PCT в 1 день	Риск 28-дневной смертности		Прогностическая точность ^a	
		ΔPCT > 80 % (95 %-ный ДИ) ^b	ΔPCT ≤ 80 % (95 %-ный ДИ)	Чувствительность (%) (95 %-ный ДИ)	Чувствительность (%) (95 %-ный ДИ)
ОИТ	≤ 2,0 нг/мл	20,2 (0,0–57,2)	26 (16,2–35,8)	95,2 (86,0–100,0)	6,9 (0,0–14,3)
	> 2,0 нг/мл	19,0 (10,1–27,9)	35,0 (25,5–44,5)	69,8 (56,4–83,1)	49,9 (41,1–58,6)
За пределами ОИТ	≤ 2,0 нг/мл	0,1 (0,0–26,5)	6,4 (2,3–10,4)	99,9 (66,4–100,0)	8,5 (3,2–13,7)
	> 2,0 нг/мл	8,2 (3,1–13,3)	16,4 (7,2–25,5)	53,4 (31,1–75,8)	65,7 (57,7–73,7)

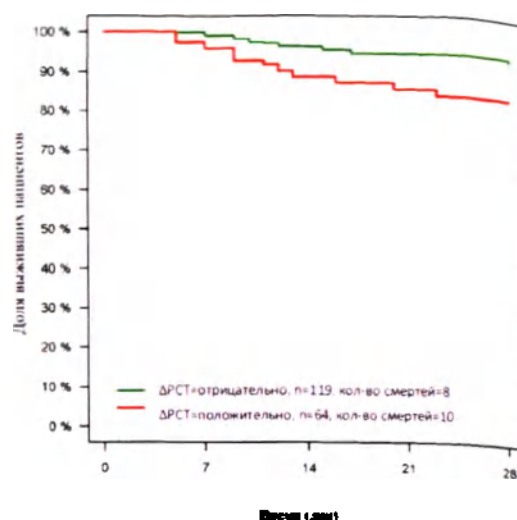
^a Прогностическая точность относится к точности прогнозирования риска смертности на основании ΔPCT (≤ 80 % против > 80 %)

^b Доверительный интервал.

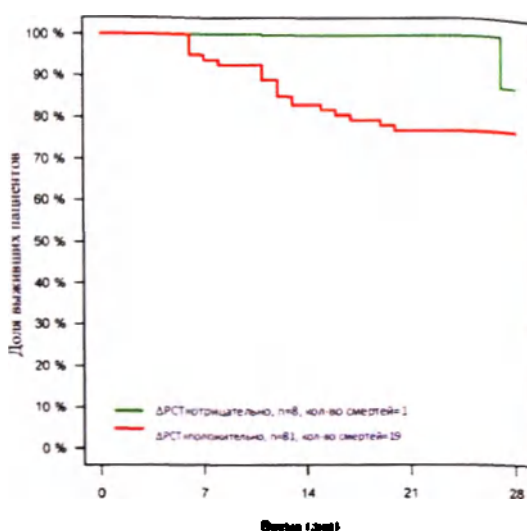
**Выживаемость до 28 дня, PCT >2,0
нг/мл в день 0, ОИТ на 4 день (n=176)**



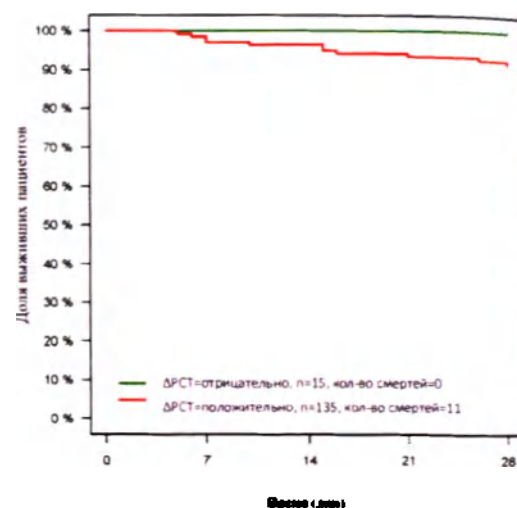
**Выживаемость до 28 дня, PCT >2,0 нг/мл
в день 0, без ОИТ на 4 день (n=183)**



**Выживаемость до 28 дня, PCT ≤2,0
нг/мл в день 0, ОИТ на 4 день (n=89)**



**Выживаемость до 28 дня, PCT ≤2,0
нг/мл в день 0, без ОИТ на 4 день (n=150)**



Анализ времени до наступления явления, проиллюстрированный выше кривыми Каплана-Мейера, показал, что пациенты, находившиеся в ОИТ, или пациенты с начальным значением PCT > 2,0 нг/мл характеризовались меньшей вероятностью выживания (повышенным риском кумулятивной смертности) с 4 дня исследования до конца последующего наблюдения (28 дней) при положительном показателе ΔPCT в сравнении со случаями с отрицательным показателем ΔPCT (пациенты разбиты на подгруппы в соответствии с местопребыванием в больнице на 4 день и начальным уровнем PCT). В подгруппе пациентов, не получавших лечения в ОИТ, в целом наблюдалась пониженная смертность.

Соотношение смертности для подгрупп Δ PCT-положительных и Δ PCT-отрицательных пациентов составляло:

- 1,92 для пациентов с PCT > 2,0 нг/мл в день 0, получавших лечение в ОИТ на 4 день
- 2,11 для пациентов с PCT $\leq$ 2,0 нг/мл в день 0, получавших лечение в ОИТ на 4 день
- 2,78 для пациентов с PCT > 2,0 нг/мл в день 0, не получавших лечение в ОИТ на 4 день
- ---* для пациентов с PCT $\leq$ 2,0 нг/мл в 0 день, не получавших лечения в ОИТ на 4 день

* Невозможно рассчитать показатель смертности вследствие 0 числа смертельных случаев в группе с отрицательным Δ PCT.

Математически стремится к бесконечности.

На основании показателей относительной смертности снижение более чем на 80 % с 0 (или 1) до 4 дня означает пониженный риск смертности в течение 28 дней по сравнению с меньшим снижением смертности в каждой подгруппе. **Для прогнозирования абсолютного риска смертности следует учитывать нахождение в ОИТ на 4 день и начальные концентрации PCT:**

- Начальный уровень PCT $\leq$ 2,0 нг/мл в 0 день с последующим снижением PCT более чем на 80 % до 4 дня указывает на почти 2-кратное снижение риска 28-дневной кумулятивной смертности (12,8 %) у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком, все еще находящихся в ОИТ на 4 день, по сравнению с пациентами, у которых начальный уровень PCT был больше 2,0 нг/мл (22,0 %). Независимо от начального уровня PCT у пациентов, находящихся в ОИТ на 4 день и не демонстрирующих снижения концентрации PCT в плазме более чем на 80 % с 0 по 4 день, риск смертности был еще более высоким и составлял 23,2–35,2 %.
- Начальный уровень PCT более 2,0 нг/мл, не снижающийся более чем на 80 % к 4 дню, указывает, что риск смертности у таких пациентов остается высоким (16,1 %), даже если они уже не находятся в ОИТ на 4 день. В иных случаях смертность среди пациентов, выписанных из ОИТ к 4 дню, составляла 0,0–8,1 %.

Характеристики Δ PCT с 0 по 4 день ($\leq$ 80 % или > 80 %) как прогностического фактора кумулятивного риска смертности в течение 28 дней количественно определялись с использованием регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса при отношении рисков **1,82** (95 %-ный ДИ: 1,14–2,89; p-значение = 0,012). Следовательно, относительный риск 28-дневной кумулятивной смертности приблизительно в **1,8 раза повышен в случае**, если расчетный показатель Δ PCT у пациента будет положительным ($\leq$ 80 %) по сравнению с пациентом, у которого получен отрицательный показатель (> 80 %). В качестве сравнения ниже в таблице перечислены одномерные отношения рисков для других клинических факторов, подвергавшихся оценке как отдельные прогностические факторы смертности в исследуемой популяции.

Одномерные отношения рисков ДРСТ и клинических независимых переменных для 28-дневной смертности от всех причин

Фактор	Сравнение	Отношение рисков	Значение p
		Согласно протоколу	Согласно протоколу
ДРСТ4.0	≤ 80 % против > 80 %	1,82 (1,14–2,89)	0,012
ДРСТ4.1	≤ 80 % против > 80 %	1,72 (1,08–2,75)	0,023
APACHE	Разность 5 единиц	1,36 (1,22–1,53)	< 0,001
Max SOFA	Разность 3 единицы	1,73 (1,50–2,00)	< 0,001
Адекватность антибиотиков	«Нет» или «Да»	1,59 (1,00–2,53)	0,051
Тяжесть сепсиса	Септический шок или тяжелый сепсис	1,19 (0,80–1,76)	0,386
Биол. Тип инфекции	Грамположительные или грамотрицательные	0,83 (0,48–1,45)	0,522
Биол. Тип инфекции	Прочие или грамотрицательные	0,99 (0,63–1,54)	0,960
Биол. Тип инфекции	Грибки или грамотрицательные бактерии	2,44 (0,87–6,84)	0,090
Клинический тип инфекции	Нозокомиальная или внебольничная	0,76 (0,35–1,64)	0,481
Положительный результат высева микроорганизмов из крови	«Да» или «Нет»	1,05 (0,69–1,58)	0,834
Исходный уровень PCT	> 2,0 нг/мл в сравн. с ≤ 2,0 нг/мл	1,62 (1,04–2,50)	0,031
Возраст	Разность 5 лет	1,16 (1,08–1,24)	< 0,001
Пол	Мужской или женский	0,95 (0,64–1,40)	0,782
Лечение в ОИТ на 4 день	«Да» или «Нет»	3,45 (2,24–5,31)	< 0,001

ДРСТ с 0 (или 1) до 4 дня остается прогностическим параметром риска кумулятивной 28-дневной смертности у пациентов с диагнозом тяжелого сепсиса или септического шока даже при коррекции отношения рисков на другие прогностические факторы смертности в моделях множественной регрессии Кокса. Расчетные значения относительного риска смертности для ДРСТ и выбранных прогностических факторов приведены ниже с 95 %-ными доверительными интервалами. Для непрерывных прогностических факторов отношение рисков (ОР) рассчитывали при изменении прогностического фактора на одно стандартное отклонение (СО). Для бинарных прогностических факторов при расчете риска сравнивали риски для 2 бинарных результатов.

Отношения рисков для ΔРСТ и выбранных прогностических факторов из многопараметрических моделей регрессии Кокса

Модель		Отношение рисков (доверительный интервал 95 %)				
		Бинарные прогностические факторы		Непрерывные прогностические факторы (ОР на 1 СО)		
Интервал ΔРСТ	Балльная оценка + независимые переменные ^a	ΔРСТ (≤ 80 % или > 80 %)	Местопребывание пациента на 4 день (в ОИТ или за пределами ОИТ)	APACHE (1 СО = 8,13)	max SOFA (1 СО = 3,98)	Возраст (1 СО = 16,18)
С 0 по 4 день	APACHE	1,91 (1,09–3,35)	2,65 (1,65–4,24)	1,23 (0,98–1,55)	—	1,59 (1,27–1,98)
	max SOFA	1,75 (1,01–3,02)	1,69 (1,02–2,78)	—	1,96 (1,53–2,52)	1,69 (1,35–2,10)
С 1 по 4 день	APACHE	1,91 (1,12–3,28)	2,64 (1,65–4,22)	1,27 (1,02–1,59)	—	1,58 (1,26–1,97)
	max SOFA	1,73 (1,02–2,95)	1,74 (1,06–2,84)	—	1,95 (1,52–2,50)	1,67 (1,34–2,09)

^a Модели также учитывали следующие прогностические факторы (результаты ОР не приведены): Адекватность антибиотиков, тяжесть сепсиса, биологический тип инфекции, клинический тип инфекции, положительный результат высева микроорганизмов из крови, РСТ в 0 день и гендер. При анализе использовали множественную подстановку отсутствующих значений прогностических факторов в предположении, что их отсутствие было случайным (MAR), причем множественные подстановки комбинировали по правилам Рабина. ²⁹

Изменение РСТ со временем также можно описать отношением значений РСТ в 4 и 0 (или 1) день:

Отношение РСТ = РСТ 4 день/РСТ 0 (или 1) день

Снижение ΔРСТ = 80 %, соответствует отношению РСТ 0,2. Отношение РСТ характеризуется значениями более 0,2 при снижении ΔРСТ менее чем на 80 %, что ассоциировано с повышенным риском кумулятивной 28-дневной смертности у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком. Аналогичным образом отношение РСТ менее 0,2 указывает на пониженный риск смертности в течение 28 дней. На непрерывной шкале относительный риск смертности для таких пациентов возрастает вместе с отношением РСТ. В следующей таблице приведены отношения рисков для увеличения отношения РСТ в 2 раза (т.е. относительное увеличение риска смертности для пациента с любым заданным отношением РСТ по сравнению с пациентом с 2-кратно меньшим отношением РСТ).

Отношения рисков для ΔРСТ и выбранных прогностических факторов из многопараметрических моделей регрессии Кокса

Модель		Отношение рисков (доверительный интервал 95 %)				
		Непрерывные прогностические факторы (ОР на 2-кратное увеличение отношения РСТ или на эквивалентное количество СО)				Бинарный прогностический фактор
Интервал ΔРСТ	Балльная оценка + независимые переменные ^a	Отношение РСТ (2-кратное увеличение)	APACHE ^b (Эквивалент в СО)	Max SOFA (Эквивалент в СО) ^b	Возраст (Эквивалент в СО) ^b	Местопребывание пациента на 4 день (В ОИТ или за пределами ОИТ)
С 0 по 4 день	APACHE	1,29 (1,14–1,45)	1,07 (0,95–1,21)	—	1,31 (1,16–1,47)	2,56 (1,59–4,11)
	max SOFA	1,22 (1,08–1,38)	—	1,38 (1,20–1,58)	1,34 (1,19–1,51)	1,68 (1,02–2,77)
С 1 по 4 день	APACHE	1,35 (1,17–1,57)	1,19 (1,02–1,40)	—	1,40 (1,19–1,64)	2,56 (1,60–4,10)
	max SOFA	1,29 (1,11–1,51)	—	1,58 (1,32–1,89)	1,46 (1,25–1,71)	1,74 (1,06–2,86)

^a Модели также учитывали следующие прогностические факторы (результаты ОР не приведены): Адекватность антибиотиков, тяжесть сепсиса, биологический тип инфекции, клинический тип инфекции, положительный результат посева микроорганизмов из крови, РСТ в 0 день и гендер. При анализе использовали множественную подстановку отсутствующих значений прогностических факторов в предположении, что их отсутствие было случайным (MAR), причем множественные подстановки комбинировали по правилам Рабина. ²⁹

^b Изменение в единицах ΔРСТ по шкале логарифма 2 соответствовало 0,54 СО ΔРСТ с 0 по 4 день (0,71 СО ΔРСТ с 1 по 4 день). Соответственно, указанные отношения рисков ΔРСТ соответствуют увеличению ΔРСТ с коэффициентом 2. Для сравнения отношения рисков другие непрерывные прогностические факторы оценивались для тех же дробных значений СО, т.е. 0,54 или 0,71, соответственно

Кумулятивная 28-дневная смертность от всех причин не различалась для мужчин и женщин значимым образом. Демографические данные с информацией об исходе показаны ниже:

Сравнение клинических независимых переменных по 28-дневному исходу

Переменная	Класс	Все		Летальный исход	Выжившие	% Летальных исходов
		N ^a	N		N	%
Пол	Женский	264	46		218	17,4
	Мужской	334	55		279	16,5
Возраст (лет, по категориям)	≤ 30	39	1		38	2,6
	> 30, ≤ 45	45	4		41	8,9
	> 45, ≤ 55	74	8		66	10,8
	> 55, ≤ 65	149	26		123	17,4
	> 65, ≤ 75	125	21		104	16,8
	> 75	166	41		125	24,7

Переменная	Класс	Все	Летальный исход	Выжившие	% Летальных исходов
		N ^a	N	N	%
Этническая принадлежность	Афроамериканцы	202	32	170	15,8
	Монголоиды	7	0	7	0,0
	Европеоиды	362	64	298	17,7
	Латиноамериканцы	23	5	18	21,7
	Прочие	4	0	4	0,0
Классификация сепсиса при поступлении	Септический шок	291	53	238	18,2
	Тяжелый сепсис	307	48	259	15,6
Исходный уровень PCT, нг/мл	< 0,5	114	16	98	14,0
	≥ 0,5 (≤ 2,0)	114	12	102	10,5
	> 2,0	338	66	272	19,5
	Отсутствует	32	7	25	21,9

^a Количество пациентов

Принятие решений по антибиотикотерапии для пациентов с подтвержденной инфекцией нижних дыхательных путей или подозрением на нее

Выполнено два систематических литературных обзора с проведением метаанализа как в исследовательских целях, так и на уровне пациентов с целью изучения комбинаций и сопоставления данных из множественных источников с целью выявления общих закономерностей среди результатов исследований (общедоступное досье FDA-2016-N-2880). При метаанализе на уровне исследования использовалась обобщенная информация описательного характера, полученная из публикаций, а при метаанализе на уровне пациентов использовались обобщенные данные отдельных пациентов из массива необработанных данных каждого исследования. При каждом метаанализе в соответствующих случаях использовались модели со случайными эффектами и расчетные оценочные показатели, погрешности, отношения рисков (ОР), межквартильных диапазонов (МКД) и 95 %-ных доверительных интервалов. Оцениваемые конечные показатели: доля пациентов, начавших прием антибиотиков, продолжительность антибиотикотерапии, воздействие антибиотиков, продолжительность госпитализации, смертность и осложнения (только на уровне пациентов).

Мета анализ на уровне исследования охватывал 11 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), 10,30-39 в которых участвовало 4090 пациентов; эти исследования были опубликованы в период 2004–2016 гг.

Метаанализ на уровне пациентов охватывал 13 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), 10,30-36,40-44 которые были опубликованы в период с 2004 по 2011 гг., в которых участвовало 3142 пациентов, как указано ниже.

Публикация	N ^a	Устройство для анализа PCT
Bouadma, 2010	630	B-R-A-H-M-S PCT-чувствительный KRYPTOR®
Briel, 2008	300	B-R-A-H-M-S PCT-чувствительный KRYPTOR
Burkhardt, 2010	550	B-R-A-H-M-S PCT-чувствительный KRYPTOR
Christ-Crain, 2004	243	B-R-A-H-M-S PCT-чувствительный KRYPTOR
Christ-Crain, 2006	302	B-R-A-H-M-S PCT-чувствительный KRYPTOR
Hochreiter, 2009	110	B-R-A-H-M-S PCT LIA®

Публикация	N ^a	Устройство для анализа PCT
Kristoffersen, 2009	223	B-R-A-H-M-S PCT-чувствительный KRYPTOR
Long, 2011	172	B-R-A-H-M-S PCT-чувствительный KRYPTOR
Long, 2009	127	B-R-A-H-M-S PCT LIA
Nobre, 2008	79	B-R-A-H-M-S PCT-чувствительный KRYPTOR
Schroeder, 2009	27	B-R-A-H-M-S PCT LIA
Schuetz, 2009	1381	B-R-A-H-M-S PCT-чувствительный KRYPTOR
Stolz, 2007	226	B-R-A-H-M-S PCT-чувствительный KRYPTOR

^a Количество пациентов

Эти метаанализы позволили сделать вывод, что исходами антибиотикотерапии на основании PCT являлись:

снижение относительной частоты начала антибиотикотерапии для всех пациентов на 19,2 %.

снижение общего воздействия антибиотиков (т.е. общего количества дней антибиотикотерапии) для госпитализированных пациентов на 38 %.

снижение общего воздействия антибиотиков (т.е. общего количества дней антибиотикотерапии) для пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи и другие аналогичные клиники, но не госпитализированных, на 51 %.

2,9-дневному снижению продолжительности приема антибиотиков (уменьшению на 1,25-дня на уровне исследования).

3,6-дневному снижению общей продолжительности воздействия антибиотиков (уменьшению на 2,79 дня на уровне исследования).

Отрицательное влияние по отношению к смертности, осложнениям или продолжительности госпитализации отсутствовало.

Обзор мета-анализа на уровне пациентов

Параметр	Стандартное лечение		Лечение на основании PCT	
	N ^a	N (%) или дней, медианное значение (МКД)	N	N (%) или дней, медианное значение (МКД)
Начало применения антибиотиков	1606	1420 (88,4 %)	1536	1096 (71,4 %)
Продолжительность антибиотикотерапии	1420	10 (7, 12)	1096	7 (4, 10)
Общее воздействие антибиотиков	1606	9 (8, 12)	1536	5 (0, 8)
30-дневная смертность	1606	119 (7,4 %)	1536	103 (6,7 %)
Осложнения	1606	339 (21,1 %)	1536	276 (18,0 %)
Продолжительность госпитализации	1583	{6} {0} {13}	1508	{7} {0} {12}

^a Количество включенных пациентов.

Принятие решений по продолжению антибиотикотерапии для пациентов с подтвержденным сепсисом или подозрением на него

Проведено два систематических литературных обзора наряду с метаанализами как на уровне исследования, так и на уровне пациентов, которые являются исследованиями с объединением и сопоставлением данных из множественных источников с целью выявления закономерностей в результатах исследований. При метаанализе на уровне исследования использовалась обобщенная информация описательного характера, полученная из публикаций, а при метаанализе на уровне пациентов использовались обобщенные данные отдельных пациентов из массива необработанных данных каждого исследования. При каждом метаанализе в соответствующих случаях использовались модели со случайными эффектами и расчетные значения оценочных показателей, погрешностей, отношения рисков (ОР), межквартильных диапазонов (МКД) и 95 %-ных доверительных интервалов (см. таблицу ниже). Оцениваемые конечные показатели: продолжительность антибиотикотерапии (только на уровне исследования), воздействие антибиотиков (только на уровне пациентов), продолжительность пребывания в ОИТ, продолжительность госпитализации (только на уровне пациентов) и смертность.

Метаанализ на уровне исследования охватывал 10 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), 40-43,45-50 которые включали 3489 пациентов; исследования были опубликованы в период с 2008 по 2016 гг. (См. общедоступное досье FDA-2016-N-2880).

Вышеуказанный мета-анализ на уровне пациентов включал 5 РКИ,^{40-42,47,51} опубликованных в 2008–2010 гг., и 598 пациентов, как указано ниже.

Публикация	N ^{a b}	Устройство для анализа PCT
Bouadma, 2010	630	B-R-A-H-M-S PCT-чувствительный KRYPTOR®
Hochreiter, 2009	110	B-R-A-H-M-S PCT LIA®
Nobre, 2008	79	B-R-A-H-M-S PCT-чувствительный KRYPTOR
Schroeder, 2009	27	B-R-A-H-M-S PCT LIA
Stolz, 2007	101	B-R-A-H-M-S PCT-чувствительный KRYPTOR

^a Количество пациентов

^b Пациенты, не классифицированные как пациенты с сепсисом, были исключены до начала анализа (185 для группы PCT и 164 для контрольной группы); в итоге в исследование было включено 598 пациентов.

На основании данной подгруппы метаанализов был сделан вывод, что антибиотикотерапия на основании PCT приводила к:

- 1,5-дневному снижению продолжительности приема антибиотиков.
- 3,2-дневному снижению общего воздействия антибиотиков.
- снижению общего воздействия антибиотиков (т.е. общего количества дней антибиотикотерапии) для пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи и другие аналогичные клиники, но не госпитализированных, на 23 %.
- Отрицательное влияние по отношению к смертности, продолжительности госпитализации или продолжительности пребывания в ОИТ отсутствовало.

Обзор мета-анализа на уровне пациентов

Параметр	Стандартное лечение		Лечение на основании PCT	
	N ^a	N (%) или дней, медианное значение (МКД)	N	N (%) или дней, медианное значение (МКД)
Общее воздействие антибиотиков	311	12 (8, 18)	287	8 (5, 15)
30-дневная смертность	311	74 (23,8 %)	287	57 (19,9 %)
Продолжительность госпитализации	288	23 (13, 38)	259	21 (11, 37)
Продолжительность пребывания в ОИТ	311	12 (6, 22)	287	12 (6, 23)

^a Количество включенных пациентов.

Специфичность

Следующие вещества с потенциальной перекрестной реактивностью были добавлены в образцы на основе сыворотки крови человека в указанных концентрациях и оценивались на потенциальное мешающее влияние при использовании реагента для определения прокальцитонина ADVIA Centaur BRAHMS PCT. Результаты продемонстрировали мешающее влияние со стороны каждого исследованного соединения или белка < 0,3 %.

Перекрестно реагирующее соединение	Исследованные концентрации, нг/мл	Перекрестная реактивность (%)
Кальцитонин человека	8	-0,25
Кальцитонин лосося	30	-0,03
Кальцитонин угря	30	0,03
Зигрис	144	0,00
α-CGRP	30	0,03
β-CGRP	30	0,00
Катакальцин	30	-0,20
Цефотаксим	900 000	0,00
Добутамин	11 200	0,00
Дофамин	130 000	0,00
Фуросемид	20 000	0,00
Гепарин	40 000	0,00
Имипенем	1180000	0,00
Норадреналин	2000	0,00
Ванкомицин	3 500 000	0,00

Чувствительность

Метод определения прокальцитонина ADVIA Centaur BRAHMS PCT пригоден для определения концентраций прокальцитонина до 75,00 нг/мл при этом предел холостой пробы (LoB) равен 0,03 нг/мл. Предел холостой пробы определяется как концентрация аналита, соответствующая 95-му процентилю распределения отрицательного базового пула человека. Прокальцитонин-отрицательный базовый пул человека анализировали 6 раз с использованием 2 партий реагентов на 2 системах (n = 60) в течение не менее 5 дней.

Предел обнаружения (LoD) определялся в соответствии с протоколом CLSI EP17-A.⁵⁰ Предел обнаружения определяется как самая низкая концентрация прокальцитонина, которая может быть обнаружена с вероятностью 95 %. Предел обнаружения определяли с помощью образцов сыворотки с низким содержанием прокальцитонина, которые анализировались 6 раз с использованием 2 партий реагентов на 2 системах (n = 60) в течение не менее 5 дней. Предел обнаружения составил 0,04 нг/мл.

Функциональная чувствительность представляет собой минимальную концентрацию, при которой общая погрешность метода не превышает 20 %. Функциональная чувствительность теста ADVIA Centaur BRAHMS PCT (Реагент для определения прокальцитонина BRAHMS) составляет < 0,05 нг/мл. Несколько образцов в диапазоне 0,01–0,20 нг/мл анализировались 3 раза в каждом из не менее чем 45 анализов с использованием 3 серий реагентов на 3 системах (n = 135) в течение 5 дней.

Эквивалентность образцов

Эквивалентность образцов определялась с помощью модели регрессии Пасинга-Баблока в соответствии с документом EP09-A3 CLSI⁵³ на системе Atellica IM. Полученные результаты представлены ниже:

Образец (y)	Эталонный образец (x)	Уравнение регрессии	Интервал выборки	N ^a	r ^b
ЭДТА	Сыворотка	$y = 1,04x + 0,03$ нг/мл	0,05–44,72 нг/мл	51	1,00
Литий-гепарин	Сыворотка	$y = 1,05x + 0,02$ нг/мл	0,05–44,72 нг/мл	51	1,00
Натрий-гепарин	Сыворотка	$y = 1,03x + 0,02$ нг/мл	0,05–44,72 нг/мл	51	1,00

^a Количество протестированных проб.

^b Коэффициент корреляции.

Соответствие между типами образцов может отличаться в зависимости от плана исследования и используемой выборки проб. Результаты, полученные в отдельной лаборатории, могут отличаться от предоставленных данных.

Прецизионность

Прецизионность определялась согласно протоколу EP5-A2 CLSI.⁵⁴ Согласно этому протоколу, тест проводился 2 раза в день в трёх повторностях каждой постановки в течение 20 дней (n = 120 на образец) с использованием метода определения прокальцитонина ADVIA Centaur BRAHMS PCT. Калибровка метода производилась в первой постановке первого дня. Были получены следующие результаты.

Среднее (нг/мл)	Внутри серии (КВ, %)	Между сериями (КВ, %)	Общий (КВ, %)
0,20	4,3	8,5	9,8
0,28	2,6	3,7	5,1
0,33	1,9	4,2	5,1
0,50	2,1	4,4	5,3

Среднее (нг/мл)	Внутри серии (КВ, %)	Между сериями (КВ, %)	Общий (КВ, %)
0,97	1,5	2,1	3,4
1,81	1,6	7,7	7,9
3,95	1,6	8,5	8,6
7,53	2,1	7,6	7,9
65,94	1,5	7,2	7,4

Результаты, полученные в отдельной лаборатории, могут отличаться от предоставленных данных.

Точность

Сравнительное исследование выполнялось с использованием 623 образцов. Общее совпадение между анализами B·R·A·H·M·S PCT-чувствительный KRYPTOR и Atellica IM BRAHMS PCT составляло от 97,0 % (95 % доверительный интервал: 95,3 %–98,0 %) до 98,7 % (95 % доверительный интервал: 97,5 %–99,4 %).

Результаты PCT при пороговом значении 0,10 нг/мл

B·R·A·H·M·S PCT-чувствительный KRYPTOR				
		> 0,10 нг/мл	≤ 0,10 нг/мл	Общий
Atellica IM BRAHMS PCT	> 0,10 нг/мл	539	4	543
	≤ 0,10 нг/мл	4	76	80
	Общий	543	80	623

Процент совпадения положительных результатов — 99,3 %, 95 % доверительный интервал: 98,1 %–99,7 %
 Процент совпадения отрицательных результатов — 95,0 %, 95 % доверительный интервал: 87,8 %–98,0 %
 Общий процент совпадения — 98,7 % 95 % доверительный интервал: 97,5 %–99,4 %

Результаты PCT при пороговом значении 0,25 нг/мл

B·R·A·H·M·S PCT-чувствительный KRYPTOR				
		> 0,25 нг/мл	≤ 0,25 нг/мл	Общий
Atellica IM BRAHMS PCT	> 0,25 нг/мл	488	7	495
	≤ 0,25 нг/мл	5	123	128
	Общий	493	130	623

Процент совпадения положительных результатов — 99,0 %, 95 % доверительный интервал: 97,7 %–99,6 %
 Процент совпадения отрицательных результатов — 94,6 %, 95 % доверительный интервал: 89,3 %–97,4 %
 Общий процент совпадения результатов — 98,1 %, 95 % доверительный интервал: 96,7 %–98,9 %

Результаты PCT при пороговом значении 0,50 нг/мл

		B·R·A·H·M·S PCT-чувствительный KRYPTOR		
		> 0,50 нг/мл	≤ 0,50 нг/мл	Общий
Atellica IM BRAHMS PCT	> 0,50 нг/мл	414	5	419
	≤ 0,50 нг/мл	14	109	204
	Общий	428	195	623

Процент совпадения положительных результатов — 96,7 %, 95 % доверительный интервал: 94,6 %–98,0 %
 Процент совпадения отрицательных результатов — 97,4 % 95 % доверительный интервал: 94,1 %–98,8 %
 Общий процент совпадения результатов — 97,0 %, 95 % доверительный интервал: 95,3 %–98,0 %

Результаты PCT при пороговом значении 2,0 нг/мл

		B·R·A·H·M·S PCT-чувствительный KRYPTOR		
		> 2,0 нг/мл	≤ 2,0 нг/мл	Общий
Atellica IM BRAHMS PCT	> 2,0 нг/мл	279	8	287
	≤ 2,0 нг/мл	8	328	336
	Общий	287	336	623

Процент совпадения положительных результатов — 97,2 %, 95 % доверительный интервал: 94,6 %–98,6 %
 Процент совпадения отрицательных результатов — 97,6 %, 95 % доверительный интервал: 95,4 %–98,8 %
 Общий процент совпадения результатов — 97,4 %, 95 % доверительный интервал: 95,9 %–98,4 %

Сводные данные по всем пробам (N=623) для систем Atellica IM BRAHMS PCT-чувствительный Kryptor

Atellica IM BRAHMS PCT (нг/мл)	BRAHMS PCT-чувствительный KRYPTOR (нг/мл)					Общий
	≤ 0,10	> 0,10–0,25	> 0,25–≤ 0,50	> 0,50–≤ 2,0	> 2,0	
≤ 0,10	76	4	0	0	0	80
> 0,10–≤ 0,25	4	39	7	0	0	50
> 0,25–≤ 0,50	0	5	55	5	0	65
> 0,50–≤ 2,0	0	0	14	119	8	141
> 2,0	0	0	0	8	279	287
Общий	80	48	76	132	287	623

Соответствие методов может отличаться в зависимости от плана исследования, сравнительного метода и использованной выборки проб. Результаты, полученные в отдельной лаборатории, могут отличаться от предоставленных данных.

Сравнение методов

Для 483 образцов в диапазоне 0,05–49,73 нг/мл взаимосвязь между результатами теста ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) и теста Atellica IM PCT описывалось с помощью следующего уравнения:

ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) = 0,98 (Atellica IM PCT) – 0,02 нг/мл

Коэффициент корреляции (r) = 1,00

Для 522 образцов в диапазоне 0,06–49,20 нг/мл взаимосвязь между результатами теста для определения прокальцитонина ADVIA Centaur PCT и теста BRAHMS PCT- чувствительный Кryptor описывалась при помощи следующего уравнения:

ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) = 1,04 (BRAHMS PCT- чувствительный Кryptor) – 0,07 нг/мл

Коэффициент корреляции (r) = 0,98

Мешающее влияние

Исследование мешающего влияния было выполнено на установке Atellica IM Analyzer в соответствии с документом CLSI Document EP07_A2.⁵⁵

Данный анализ разработан таким образом, чтобы мешающее воздействие следующих соединений составляло ≤ 10 %. Систематическая ошибка — это разность результатов между контрольным образцом (не содержит мешающего соединения) и анализируемым образцом (содержит мешающее соединение), выраженная в процентах.

Потенциальное мешающее воздействие в результате воздействия следующих веществ протестировали при добавлении этих веществ к смешанной сыворотке, содержащей PCT в диапазоне 0,32–2,59 нг/мл.

Вещество	Тестируемая концентрация вещества	Концентрация аналита (нг/мл)	Систематическая ошибка (%)
Холестерин	400 мг/дл	0,33	-0,9
	400 мг/дл	1,60	-1,2
Флуоресцеин	0,10 мкг/мл	0,32	-6,2
	0,10 мкг/мл	1,57	-5,8
Иммуноглобулин человека	3,6 г/дл	0,36	-7,7
	3,6 г/дл	1,74	-7,2
Общий белок, низкая концентрация	3,5 г/дл	0,84	4,6
	3,5 г/дл	2,59	2,2
Общий белок, высокая концентрация	12,0 г/дл	0,65	-7,2
	12,0 г/дл	2,24	-7,2
Ацетаминофен	20 мг/дл	0,44	-3,2
	20 мг/дл	1,74	-2,1
Ацетилсалициловая кислота	100 мг/дл	0,44	-2,2
	100 мг/дл	1,74	-2,8
Алкоголь	405 мг/дл	0,53	-1,4
	405 мг/дл	1,94	1,5
Азитромицин	1,17 мг/дл	0,44	-3,7
	1,17 мг/дл	1,74	-0,7

Вещество	Тестируемая концентрация вещества	Концентрация аналита (нг/мл)	Систематическая ошибка (%)
Кофеин	6 мг/дл	0,53	0,1
	6 мг/дл	1,94	0,8
Целекоксиб	24 мг/дл	0,44	0,2
	24 мг/дл	1,74	1,0
Цетиризина гидрохлорид	0,36 мг/дл	0,50	2,6
	0,36 мг/дл	1,94	0,7
Декстрометорфан	0,14 мг/дл	0,52	0,8
	0,14 мг/дл	1,96	0,7
Доксициклин	5 мг/дл	0,42	2,2
	5 мг/дл	1,63	-1,2
Эпинефрин	1,79 мг/дл	0,53	0,4
	1,79 мг/дл	1,94	2,9
Фентанил	1,0 мг/дл	0,49	-2,0
	1,0 мг/дл	1,85	-0,3
Ибупрофен	50 мг/дл	0,44	7,3
	50 мг/дл	1,75	1,9
Левифлоксацин	1,75 мг/дл	0,51	0,8
	1,75 мг/дл	1,93	0,1
Лоратадин	0,03 мг/дл	0,50	2,9
	0,03 мг/дл	1,91	1,0
Никотин	0,10 мг/дл	0,49	1,2
	0,10 мг/дл	1,85	0,7
Оксиметазолин-НСI	0,01 мг/дл	0,52	-0,4
	0,01 мг/дл	1,99	-0,3
Фенилэфрин	0,02 мг/дл	0,50	-0,3
	0,02 мг/дл	1,92	-0,8
Преднизолон	0,30 мг/дл	0,53	-1,6
	0,30 мг/дл	1,94	0,0
Салметерол	0,006 мг/дл	0,50	3,5
	0,006 мг/дл	1,92	0,9
Тиотропий	0,0022 мг/дл	0,53	-6,1
	0,0022 мг/дл	1,96	-1,1

Следующие образцы сыворотки...	Демонстрируют $\leq 10\%$ изменений результатов...
гемолизированные	До 500 мг/дл гемоглобина
липемические	До 1000 мг/дл триглицеридов
иктеричные	До 40 мг/дл связанного билирубина
иктеричные	До 40 мг/дл свободного билирубина
протеинемические	От 3,5 г/дл белка

Образцы сыворотки, содержащие...	Демонстрируют $\leq 10\%$ изменений результатов...
биотин	До 500 нг/мл
холестерин	До 400 мг/дл
флуоресцеин	От 0,1 мкг/мл
иммуноглобулин человека	От 3,6 г/дл

Хук-эффект при высокой дозе

Для образцов с высоким уровнем прокальцитонина может наблюдаться резкое снижение количества относительных световых единиц (эффект высокой дозы - Хук эффект).

В данном тесте для концентрации прокальцитонина 2000 нг/мл результат будет выше 75,00 нг/мл.

Стандартизация

Международный эталонный препарат прокальцитонина недоступен. Метод определения прокальцитонина ADVIA Centaur BRAHMS PCT стандартизован с использованием в качестве основного стандарта эталонного препарата антигена. Этот наивысший доступный стандарт определен BRAHMS с помощью следующего:

- Секвенирования N-концевых аминокислот (метод Эдмана)
- Массового анализа

Стандартизация метода проверена с помощью регрессионного анализа прокальцитонин-положительной популяции пациентов.

Техническая поддержка

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

siemens.com/healthcare

Список литературы

1. Krueger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia *Expert Rev Respir Med*. 2012; 6(2):203–214.
2. Meisner M, ISBN: 978-3-8374-1241-3 UNI-MED-SCIENCE, 2010. Procalcitonin-Biochemistry and Clinical Diagnosis.
3. Meisner M, et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med*. 1998; 24(7): 680–684.
4. Chiesa C, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998; 26(3): 664–672.

5. Reith HB, et al. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg*. 1998; 15(3): 260–265.
6. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29(7): 1303–1310.
7. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2000; 26(1): S64–74.
8. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17; 348(16): 1546–54.
9. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993; 341(8844): 515–518.
10. Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections: hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005; 135(31–32): 451–460.
11. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomized, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004; 363(9409): 600–607.
12. Yu DT, Black E, Sands KE, et al; Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. Severe sepsis: variation in resource and therapeutic modality use among academic centers. *Crit Care*. 2003; 7(3): R24–R34.
13. Snider RH, Nylen ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investig Med*. 1997; 45(9): 552–560.
14. BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR assay instruction manual (version 2.0us).
15. Morgenthaler NG, Struck J, et al. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab*. 2002; 48(5–6): 263–270.
16. Muller B, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000; 28(4): 977–983.
17. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(3): 396–402.
18. Luyt CE, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(1): 48–53.
19. Brunkhorst FM, et al. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*. 1998; 24(8): 888–889.
20. BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR assay instruction manual (version 16.0us).
21. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS) *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline - Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document H18-A3.
22. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992; 101(6): 1644–1655.
23. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med*. 2017; 45(5): 781–789.
24. Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, et al. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients. *Crit Care*. 2013; 17(3):R115.
25. Schuetz P, Raad I, Amin DN. Using procalcitonin-guided algorithms to improve antimicrobial therapy in ICU patients with respiratory infections and sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2013; 19(5): 453–460.

26. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem*. 1988; 34: 27–33.
27. Inloes R, Clark, D and Drobnies A: Interference of fluorescein, used in retinal angiography with certain clinical laboratory tests. *Clin Chem* 1987, 33: 2126–2127.
28. Флуоресцеин Novartis 500 мг/5 мл (натриевая соль) [информация о продукции]. North Ryde, NSW: Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited; 2012.
29. Rubin DB., Wiley New York 1987. Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys.
30. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302(10): 1059–1066.
31. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174(1): 84–93.
32. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007; 131(1): 9–19.
33. Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med*. 2008; 168(18): 2000–2007.
34. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J*. 2010; 36(3): 601–607.
35. Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission--a randomized trial. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15(5): 481–487.
36. Long W, Deng X, Zhang Y, et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2011; 16(5): 819–824.
37. Branche AR, Walsh EE, Vargas R, et al. Serum Procalcitonin Measurement and Viral Testing to Guide Antibiotic Use for Respiratory Infections in Hospitalized Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Infect Dis*. 2015; 212(11): 1692–1700.
38. Verduri A, Luppi F, D'Amico R, et al. Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0118241.
39. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, et al. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 1381–1389.
40. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375(9713): 463–474.
41. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(5): 498–505.
42. Schroeder S, Hochreiter M, Kohler T, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg*. 2009; 394(2): 221–226.
43. Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in surgical intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care*. 2009; 13(3): R83.

44. Long W, Deng X, Tang JG, et al. The value of serum procalcitonin in treatment of community acquired pneumonia in outpatient. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi [Chinese journal of internal medicine]*. 2009; 48(3): 216–219
45. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 819–827.
46. Annane D, Maxime V, Faller JP, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with nonmicrobiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2013; 3(2): e002186.
47. Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 76(3): 266–271.
48. Najafi A, Khodadadian A, Sanatkar M, et al. The Comparison of Procalcitonin Guidance Administer Antibiotics with Empiric Antibiotic Therapy in Critically Ill Patients Admitted in Intensive Care Unit. *Acta Med Iran*. 2015; 53(9): 562–567.
49. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(10): 1102–1110.
50. Layios N, Lambermont B, Canivet JL, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2012; 40(8): 2304–2309.
51. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J*. 2009; 34(6): 1364–1375.
52. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS) *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. Документ CLSI EP17-A.
53. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013. Документ CLSI EP09-A3.
54. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS) *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. Документ NCCLS EP5-A2.
55. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. Документ CLSI EP07-A2.

Расшифровка символов

На этикетку изделия могут наноситься следующие символы:

Символ	Расшифровка	Символ	Расшифровка
	Медицинский прибор для диагностики <i>in vitro</i>		Номер по каталогу
	Производитель		Полномочный представитель в Европейском сообществе
	Маркировка CE		Знак соответствия европейским директивам качества CE с идентификационным номером уполномоченного органа
	См. инструкцию по применению		Биологическая опасность
	Не замораживать (>0°C)		Ограничение температурных режимов
	Нижний предел температуры		Верхний предел температуры
	Не допускайте попадания солнечных лучей и воздействия тепла		Вверх
	Срок годности		Достаточно для проведения (n) анализов
	Код партии		Упаковку реагентов необходимо сильно встряхнуть. Для получения подробной информации см. «Подготовка реагентов» в инструкциях к продукту ADVIA Centaur.
ГГГГ-ММ-ДД	Формат даты (день-месяц-год)		Редакция
	Определение эталонной кривой		Переменный шестнадцатеричный код, подтверждающий действительность введенных значений определения эталонной кривой и калибратора.
	Подробности серии		Отпечатано соевыми чернилами
	Повторная переработка		Использовать под надзором медицинского работника (только для США)

Товарные знаки

ADVIA Centaur и ReadyPack являются товарными знаками компании Siemens Healthcare Diagnostics.

Реагент разработан совместно с **B·R·A·H·M·S**

B·R·A·H·M·S PCT представляет собой зарегистрированный товарный знак и является собственностью компании Thermo Fisher Scientific Inc. и ее дочерних компаний.

KRYPTOR является товарным знаком компании CIS bio international, лицензированным для использования **B·R·A·H·M·S**, входящей в состав компании Thermo Fisher Scientific.

Все другие товарные знаки и торговые марки являются собственностью их соответствующих владельцев.

©Siemens Healthcare Diagnostics, 2018 г. Все права защищены.

Дополнение к Инструкции по применению медицинского изделия

Набор реагентов для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur® BRAHMS Procalcitonin (ADVIA Centaur® BRAHMS PCT)) на анализаторах иммунохемилюминесцентных серии ADVIA Centaur

Наименование медицинского изделия

Набор реагентов для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur® BRAHMS Procalcitonin (ADVIA Centaur® BRAHMS PCT)) на анализаторах иммунохемилюминесцентных серии ADVIA Centaur:

1. Основной реагент ADVIA Centaur BRAHMS PCT ReadyPack – 1 шт;
 - Лайт-реагент (Lite), 5,0 мл;
 - Реагент твердой фазы, 10,0 мл.
2. Дополнительный реагент ADVIA Centaur BRAHMS PCT ANC ReadyPack, 5,0 мл – 1 шт;
3. Лиофилизированный калибратор с высокой концентрацией PCT CAL H, 2,0 мл - 1 флакон;
4. Лиофилизированный калибратор с низкой концентрацией PCT CAL L, 2,0 мл - 1 флакон;
5. Этикетки со штрих-кодами для калибраторов;
6. Карты значений калибратора ADVIA Centaur BRAHMS PCT;
7. Карта эталонной кривой ADVIA Centaur BRAHMS PCT.

Область применения медицинского изделия

Клиническая лабораторная диагностика.

Показания и противопоказания к применению медицинского изделия

Не применимо для данного медицинского изделия.

Возможные побочные действия при использовании медицинского изделия

Не применимо для данного медицинского изделия.

Информация о потенциальных потребителях медицинского изделия, конкретные требования к профессиональному уровню потенциальных пользователей

Медицинское изделие должно использоваться только квалифицированным, обученным (в области клинической лабораторной диагностики) персоналом (врачом, фельдшером-лаборантом).

Сведения о производителе (изготовителе)/разработчике медицинского изделия, месте (местах) производства медицинского изделия

Сведения о производителе (изготовителе)/разработчике медицинского изделия

Наименование

«Сименс Хелскеа Диагностикс Инк.» (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.)

Адрес места нахождения

511 Benedict Avenue Tarrytown, NY, 10591, United States (США)

Телефон: +1-914-631-8000

www.siemens.com/healthineers

Сведения о месте (местах) производства медицинского изделия

Наименование

«Сименс Хелскеа Диагностикс Инк.» (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.)

Адрес места нахождения

333 Coney Street East Walpole, MA, 02032, United States (США)

Условия использования, хранения и транспортировки

Следует осуществлять хранение в соответствии с местными нормами. Хранить материал следует в оригинальном контейнере, защищенном от попадания прямых солнечных лучей, в сухом, прохладном месте с хорошей вентиляцией, вдали от несовместимых материалов, а также вдали от пищевых продуктов. До начала использования материала контейнеры должны быть плотно и герметично закрыты. Открытые контейнеры должны быть вновь герметично закрыты и храниться в вертикальном положении для предотвращения возможности утечек. Не хранить материал в контейнерах без маркировки. Использовать соответствующие меры для предотвращения загрязнения окружающей среды.

Транспортировка

При условии транспортировки при 2-8 °С, не вскрытые реагенты должны сохранять стабильность до истечения срока годности, напечатанного на этикетке продукта.

Описание метода стерилизации

Не применимо для данного медицинского изделия.

Требования к техническому обслуживанию и ремонту медицинского изделия

Не применимо для данного медицинского изделия.

Порядок и условия утилизации или уничтожения медицинского изделия

По мере возможности следует избегать или минимизировать образование отходов. Процесс утилизации продукта, решений и побочных продуктов должен всегда

соответствовать требованиям по охране окружающей среды и законодательства в области удаления отходов, а также требованиям местных органов власти. Утилизация излишков и не подлежащих утилизации продуктов через подрядчика, обладающего лицензией на удаление отходов. Запрещено утилизировать необработанные отходы в канализацию, если это полностью не соответствует требованиям уполномоченных органов.

Упаковочные расходы подлежат переработке. Мусоросжигание или захоронение отходов допускается только в том случае, если переработка не является практически возможной. Этот материал и относящийся к нему контейнер подлежат безопасной утилизации. Пустые контейнеры или вкладыши могут содержать остатки продукта. Избегать рассредоточения пролитого вещества, а также его попадания в почву, водопровод, системы дренажа и канализации.

Отходы, образующиеся при/после использования медицинского изделия, необходимо классифицировать и уничтожать (утилизировать) как медицинские эпидемиологически опасные отходы в соответствии в действующим законодательством.

Гарантийные обязательства

Производитель гарантирует стабильность медицинского изделия до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции.

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.

Рекламации

По вопросам качества продукции обращаться:

ООО «Сименс Здравоохранение»

115093, г. Москва, ул. Дубининская, д.96,

Телефон: +7 (495) 737-12-52

Электронная почта: hdx.ru@siemens.com



Siemens Healthcare Diagnostics Inc.

511 Benedict Avenue

Tarrytown, NY 10591

USA

siemens.com/healthineers

Штаб-квартира Siemens Healthineers

Siemens Healthcare GmbH

Henkestr. 127

91052 Erlangen

Germany

Phone: +49 9131 84-0

siemens.com/healthineers

B · R · A · H · M · S
PCT

Набор реагентов для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur® BRAHMS Procalcitonin (ADVIA Centaur® BRAHMS PCT)) на анализаторах иммунохемилюминесцентных серии ADVIA Centaur

Текущая редакция и дата ^a	Rev. C, 2019-05	
Название продукта	Набор реагентов для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur® BRAHMS Procalcitonin (ADVIA Centaur® BRAHMS PCT)) на анализаторах иммунохемилюминесцентных серии ADVIA Centaur	REF 11202697
Системы	ADVIA Centaur CP	
Необходимые, но не поставляемые материалы	Контрольный материал для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur BRAHMS PCT QC)	REF 11202698
	Промывочный раствор 1 (ADVIA Centaur Wash 1) (2 x 1500 мл)	REF 10310032
	Промывочный раствор 1 (ADVIA Centaur Wash 1) (2 x 2500 мл)	REF 10319550
Типы образцов	Сыворотка; обработанная ЭДТА или гепарином (литиевая, натриевая соль) плазма	
Диапазон анализа	0,02–75,00 нг/мл	
Хранение реагентов	2–8°C	
Стабильность реагентов на борту анализатора	60 дней	

^a Rev. B или более поздних вертикальная черта на полях обозначает техническое обновление предыдущей версии.

Назначение

Набор реагентов ADVIA Centaur® BRAHMS Procalcitonin (ADVIA Centaur® BRAHMS PCT) предназначен для диагностики *in vitro* и используется для количественного определения содержания прокальцитонина (PCT) в сыворотке и плазме (ЭДТА, литий-гепарин и натрий-гепарин) крови человека на анализаторах иммунохемилюминесцентных серии ADVIA Centaur.

Набор реагентов ADVIA Centaur® BRAHMS Procalcitonin (ADVIA Centaur® BRAHMS PCT) в сочетании с другими лабораторными данными и клинической оценкой предназначен для использования в качестве дополнительного метода при:

- Оценке риска прогрессирования тяжелого сепсиса или септического шока у тяжелобольных пациентов в первый день пребывания в отделении интенсивной терапии ОИТ.
- Оценке риска прогностической 28-дневной летальности от всех причин для пациентов с диагнозом тяжелого сепсиса или септического шока в ОИТ, или в отделении неотложной помощи, или в другой палате перед поступлением в ОИТ с использованием процентного изменения уровня PCT в динамике по времени.
- Принятии решений по антибиотикотерапии для пациентов с подозрением или с подтвержденной инфекцией нижних дыхательных путей (ИНДП), определяемой как внебольничная пневмония (ВБП), острый бронхит и обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в условиях больницы или отделения неотложной помощи.
- Принятии решения о продолжении антибиотикотерапии у пациентов с подтвержденным сепсисом или подозрением на него.

ВНИМАНИЕ!

Реагент для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur PCT) не должен рассматриваться как самодостаточное средство диагностики, а должен использоваться в сочетании с оценкой клинических признаков и симптомов инфекции, а также другими диагностическими данными. Если результаты лабораторного теста не согласуются с клинической картиной или анамнезом, необходимо провести дополнительные тесты.

Решения по антибиотикотерапии НЕ должны основываться исключительно на показателях концентрации PCT.

Результаты определения PCT всегда следует интерпретировать с учетом клинического состояния пациента и других лабораторных результатов. Использование изменений уровня PCT для прогнозирования смертности, в т. ч. общей, сильно зависит от многих факторов, включая уже имеющиеся у пациента факторы риска и его клиническое состояние.

Значимыми предикторами общего риска летального исхода в течение 28 дней также являются необходимость продолжать интенсивную терапию в день 4 и другие ковариаты, такие как возраст и баллы по шкале динамической оценки органной недостаточности (SOFA — Sequential Organ Failure Assessment).

Уровень PCT может быть не повышен у пациентов, инфицированных некоторыми атипичными патогенными микроорганизмами, такими как *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*.¹

Некоторые характеристики состояния пациента, такие как степень тяжести почечной недостаточности, могут влиять на показатели уровня PCT и должны рассматриваться как клинические факторы, потенциально затрудняющие интерпретацию значений PCT.²

Безопасность и эффективность контролируемой по PCT терапии у пациентов моложе 18 лет, беременных женщин, а также у пациентов с ослабленным иммунитетом или пациентов, принимающих иммуномодулирующие препараты, не были официально проанализированы в поддерживающих клинических исследованиях.

Повышенные уровни PCT не всегда могут быть связаны с системной инфекцией.²⁻⁵ Они, в частности, могут наблюдаться у следующих пациентов:

- Пациенты с тяжелыми травмами, включая ожоги, и/или перенесшие недавнее хирургическое вмешательство, в том числе подключение к аппарату экстракорпорального кровообращения.
- Пациенты, получающие терапию антителами ОКТЗ, препаратом ОК-432, интерлейкинами, ФНО-альфа или другими препаратами, стимулирующими высвобождение провоспалительных цитокинов или вызывающими анафилаксию.
- Пациенты с активным медуллярным раком щитовидной железы, мелкоклеточным раком легкого или бронхиальным карциноидом.
- Пациенты с острым или хроническим вирусным гепатитом и/или декомпенсированным тяжелым циррозом печени (класс С по классификации Чайлда — Пью).
- Пациенты с длительной или тяжелой формой кардиогенного шока, длительным тяжелым нарушением перфузии органов или реанимированные после остановки сердца.
- Пациенты, проходящие перитонеальный диализ или гемодиализ.
- Пациенты с билиарным панкреатитом, химической пневмонией или тепловым ударом.
- Пациенты с инвазивными грибковыми инфекциями (такими как кандидоз и аспергиллез) или острыми приступами малярии, вызванной *Plasmodium falciparum*.
- Новорожденные в течение первых 2 дней жизни.

Краткое описание и пояснение

Тяжелый сепсис и септический шок входят в число основных причин летального исхода у тяжелобольных пациентов в отделении интенсивной терапии. Экономическое бремя, связанное с данным заболеванием, очень велико. По оценкам выполненного в 2001 г. в США исследования, средние затраты на пациента составляют 22 100 долл. США, среднее время пребывания в отделении интенсивной терапии — 19,6 дня, а общие ежегодные затраты — 16,7 млрд. долл. США.⁶

Несмотря на значительные усилия, прикладываемые в исследовании основной патофизиологии и развитии терапевтических концепций, показатель смертности от сепсиса остается высоким и составляет 30–50 %, а показатель смертности от септического шока достигает 80 %.⁷

В США около 750 000 пациентов в год страдает от сепсиса, являющегося, по оценке, причиной 215 000 летальных исходов в год, или 500 в день. Так как общая популяция стареет и технологии способствуют увеличению продолжительности жизни, ожидается, что частота сепсиса будет возрастать приблизительно на 1,5 % в год.⁶

Эпидемиологическое исследование, выполненное Emory University School of Medicine (Медицинской школой Университета Эмори) и Centers for Disease Control and Prevention (Центрами по контролю и профилактике заболеваний), показало, что частота сепсиса в США за период с 1979 г. по 2000 г. возросла более чем на 300 %. Частично это связано с чрезмерным назначением антибиотиков и появлением штаммов распространенных бактерий, устойчивых к антибиотикам.⁸

PCT состоит из 116 аминокислот и является предшественником гормона кальцитонина. При нормальном метаболизме PCT вырабатывается С-клетками щитовидной железы, где он подвергается протеолизу и преобразуется в гормон кальцитонин, который участвует в регуляции гомеостаза кальция. Под воздействием провоспалительных стимулов, особенно вследствие повреждения бактериями, в некоторых типах клеток и органов наблюдается ускорение выработки PCT.^{9,10} Напротив, сразу после травм, не сопровождающихся повреждением бактериями (таких как обширные хирургические вмешательства, тяжелые ожоги, травмы плода при родах, вирусные инфекции, аллергические нарушения,

аутоиммунные заболевания или отторжение трансплантированного органа), наблюдается временное повышение уровней РСТ до значений $< 0,5$ нг/мл с последующим быстрым возвратом к базовым уровням.¹¹ В целом РСТ зарекомендовал себя в качестве важного находящегося в крови маркера, позволяющего дифференцировать бактериальную инфекцию и прочие причины провоспалительной стимуляции.¹¹

Улучшению исходов для пациентов способствуют ранние диагностика и лечение сепсиса.^{11,12} У здоровых испытуемых наблюдаются уровни РСТ $< 0,1$ нг/мл.^{13–15} В зависимости от других клинических показателей уровни РСТ $> 0,1$ нг/мл могут указывать на клинически значимую бактериальную инфекцию, требующую терапии антибиотиками.¹¹ Системный ответ после бактериальной инфекции приводит к быстрому возрастанию уровней РСТ в течение 6–12 часов. Величина повышения уровней РСТ коррелирует со степенью тяжести бактериальной инфекции.² Пациенты с уровнем РСТ $> 0,5$ нг/мл должны считаться подверженными высокому риску развития тяжелого сепсиса или септического шока.^{16,17} И наоборот, при снижении тяжести септической инфекции после терапии наблюдалось одновременное снижение уровней РСТ до нормы (время половинного снижения 24 часа).^{18,19} Во время эпизодов тяжелой бактериальной инфекции и сепсиса уровни циркулирующего в крови прокальцитонина обычно повышаются до более чем 2 нг/мл, а иногда значительно превышают 500 нг/мл.¹⁷

Если измерение в день 0 недоступно, то для расчета процентного изменения уровня РСТ в день 4 может использоваться уровень РСТ в день 1 (на следующий день после первой постановки клинического диагноза тяжелого сепсиса или септического шока).²⁰

Оценивая изменение концентрации РСТ во времени, врач может использовать полученные результаты в качестве дополнительного метода оценки риска летального исхода после постановки диагноза тяжелого сепсиса или септического шока.

Несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продемонстрировали возможности использования показателя РСТ для контроля применения антибиотиков у пациентов с острыми инфекциями дыхательных путей и сепсисом (подробнее см. в пунктах «Принятие решения по проведению антибиотикотерапии у пациентов с подозреваемой или подтвержденной инфекцией нижних дыхательных путей (LRTI)» и «Принятие решения по прекращению антибиотикотерапии у пациентов с подозреваемым или подтвержденным сепсисом» раздела «Клиническая эффективность»). При соблюдении заданного алгоритма (описанного в разделе «Интерпретация результатов») показатель РСТ помогает осуществить клинически безопасное снижение применения антибиотиков без повышения уровня смертности или риска неэффективности терапии.

Результаты теста ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) должны использоваться в сочетании с другими лабораторными данными и клинической оценкой.

Принципы проведения теста

Тест ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) — это 2-стадийный иммунохемилюминесцентный сэндвич-метод, в котором используются 3 типа моноклональных мышинных антител, специфичных к РСТ. Первое антитело, в Лайт-реагенте (Lite), — это моноклональное мышинное антитело к РСТ, меченное акридиновым эфиром. Второе и третье антитела, в дополнительном реагенте, — это моноклональные мышинные антитела к РСТ, меченные флуоресцеином. Иммунный комплекс, формируемый с РСТ, иммобилизуется моноклональными антифлуоресцеиновыми мышинными антителами, связанными с парамагнитными частицами в твердой фазе.

Между количеством РСТ в образце пациента и количеством относительных световых единиц (RLU — relative light unit), зарегистрированных системой, существует прямая зависимость.

Реагенты

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность реагента
Упаковка основного реагента для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur PCT) ReadyPack [®] ; Лайт-реагент (Lite)	Упаковка реагента 5,0 мл Антитело к прокальцитонину (моноклональное мышиное) (~0,5 мкг/мл), меченное акридиновым эфиром, в белковом буферном растворе с добавлением бычьего сывороточного альбумина (BCA), поверхностно-активного вещества и консервантов	2–8°C На борту анализатора	Невскрытый: стабилен до истечения срока годности, указанного на упаковке 60 дней
Упаковка основного реагента для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur PCT) ReadyPack; реагент твердой фазы	Упаковка реагента 10,0 мл Парамагнитные частицы (PMP — paramagnetic particle), покрытые антифлуоресцеиновыми (моноклональными мышиными) антителами (~0,15 мг/мл), в буферном растворе с добавлением поверхностно-активного вещества и консервантов	2–8°C На борту анализатора	Невскрытый: стабилен до истечения срока годности, указанного на упаковке 60 дней
Упаковка дополнительного реагента для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur PCT) ReadyPack; дополнительный реагент 	Упаковка реагента 5,0 мл Антитело к прокальцитонину (моноклональное мышиное) (~13,3 мкг/мл), меченное флуоресцеином, в белковом буферном растворе с добавлением BCA, поверхностно-активного вещества и консервантов	2–8°C На борту анализатора	Невскрытый: стабилен до истечения срока годности, указанного на упаковке 60 дней
Калибратор для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur PCT Calibrator)	Флакон 2,0 мл Лيوфилизированный рекомбинантный прокальцитонин в лошадиной сыворотке с консервантами	2–8°C На борту анализатора ≤ –20°C	Невскрытый: (лиофилизированный) стабилен до истечения срока годности, указанного на флаконе После растворения: 24 часа 8 часов После растворения: 42 дня; 5 циклов заморозки-разморозки
Промывочный раствор 1 (ADVIA Centaur Wash 1) ^a 	Упаковка 1500 мл Фосфатный буферный физиологический раствор с добавлением натрия азида (< 0,1 %) и поверхностно-активного вещества	2–25°C На борту анализатора	Невскрытый: стабилен до истечения срока годности, указанного на упаковке 1 месяц
Промывочный раствор 1 (ADVIA Centaur Wash 1) ^a 	Упаковка 2500 мл Фосфатный буферный физиологический раствор с добавлением натрия азида (< 0,1 %) и поверхностно-активного вещества	2–25°C На борту анализатора	Невскрытый: стабилен до истечения срока годности, указанного на упаковке 1 месяц

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность реагента
Упаковка дополнительного реагента ADVIA Centaur ReadyPack; Мультидилуэнт 1 (ADVIA Centaur Multi-Diluent 1) ^a M.DIL 1	Упаковка реагента 25,0 мл Лошадиная сыворотка с добавлением натрия азида (0,1 %) и консервантов	2–8 °C На борту анализатора	Невскрытый: До истечения срока годности, указанного на упаковке 28 дней после вскрытия упаковки дополнительного реагента.

^a См. раздел «Необходимые, но не поставляемые материалы».

^b См. раздел «Дополнительные материалы».

Предупреждения и предостережения

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



ОСТОРОЖНО!

Изделие содержит материалы животного происхождения, поэтому с ним следует обращаться как с потенциальным носителем и переносчиком заболеваний.

Содержит натрия азид в качестве консерванта. Натрия азид может вступать в реакцию с медными и свинцовыми трубами, образуя взрывоопасные азиды металлов. В ходе утилизации смывайте реагенты большим количеством воды, чтобы предотвратить образование азидов. Утилизация в канализационную систему должна производиться в соответствии с действующими нормативными требованиями.



H319, H315, H317
P280, P272,
P305+P351+P338,
P337+P313,
P302+P352,
P333+P313, P363,
P501

Внимание!

Вызывает серьезное раздражение глаз. Вызывает раздражение кожи. Может вызывать аллергическую кожную реакцию.

Использовать защитные перчатки/спецодежду/средства защиты глаз/лица.

Не выносить загрязненную спецодежду с рабочего места. ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: Осторожно промыть водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы ими пользуетесь и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. Если раздражение глаз не проходит: получите медицинскую помощь/внимание. ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ:

Промыть большим количеством воды с мылом. Если происходит раздражение кожи или появление сыпи: Обратиться к врачу. Необходимо выстирать загрязненную одежду перед повторным использованием.

Утилизировать содержимое и контейнер в соответствии со всеми местными, региональными и национальными требованиями.

Содержит: реакционную массу 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она и 2-метил-2Н-изотиазол-3-она (3:1) (в калибраторе ADVIA Centaur PCT Calibrator (Калибратор для определения прокальцитонина))

Утилизируйте опасные или биологически загрязненные материалы в соответствии с принятыми в учреждении правилами. Утилизируйте все материалы безопасным и приемлемым образом в соответствии с действующими нормативными требованиями.

Для диагностики *in vitro*.

Подготовка реагентов

Все реагенты поставляются в жидкой форме и готовы к использованию.

Перед загрузкой в систему перемешивайте все упаковки основных реагентов вручную. Визуально проверьте дно упаковки реагентов, чтобы убедиться, что все частицы распределились по объему и ресуспендировались. Для получения подробной информации о подготовке реагентов для использования см. инструкции по эксплуатации системы.

Примечание

- Утилизируйте упаковки основного реагента по истечении периода стабильности на борту анализатора.
- Запрещается использовать реагенты с истекшим сроком годности.

Хранение и стабильность

Храните реагенты в вертикальном положении при температуре 2–8°C.

Защищайте упаковки реагентов от всех источников тепла и света. Загруженные в систему упаковки реагентов защищены от света. Храните неиспользованные упаковки реагентов при температуре 2–8°C вдали от источников тепла и света.

Все реагенты стабильны в случае хранения при температуре 2–8°C до истечения срока годности, указанного на упаковке.

Взятие образцов и работа с ними

Рекомендованными для этого анализа типами образцов являются сыворотка и обработанная ЭДТА или гепарином (литиевая, натриевая соль) плазма.

При обращении с образцами крови и их хранении следуйте рекомендациям, разработанным Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)) и расширенным по результатам дополнительных исследований по обращению с образцами:²¹

- При сборе образцов крови соблюдайте общие меры предосторожности при венепункции.
- Перед центрифугированием дайте сыворотке загустеть.
- Всегда держите пробирки закрытыми и в вертикальном положении.
- Запрещается использовать образцы, хранившиеся при комнатной температуре дольше 8 часов.
- Если тест не будет проведен в течение 8 часов, плотно закройте образцы и храните их при температуре 2–8°C.
- Если тест не будет проведен в течение 48 часов, то заморозьте образцы при температуре не выше –20°C.
- Образцы допускается замораживать не более пяти раз; после размораживания они подлежат тщательному перемешиванию.

Информация об обработке и хранении образцов предоставляется пользователям в качестве рекомендации. Каждая отдельная лаборатория в случае утверждения альтернативных критериев стабильности, отвечающих определенным потребностям, обязана использовать все доступные референтные данные и/или результаты собственных исследований.

Процедура

Поставляемые материалы

Предоставляются следующие материалы:

REF	Содержимое	Количество тестов
11202697	1 упаковка основного реагента для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur PCT) ReadyPack, содержащая Лайт-реагент (Lite) и реагент твердой фазы 1 упаковка дополнительного реагента ReadyPack, содержащая дополнительный реагент ANC Карта эталонной кривой реагента для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur и ADVIA Centaur CP PCT) 1 флакон лиофилизированного калибратора для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur PCT Calibrator) с низкой концентрацией CAL L 1 флакон лиофилизированного калибратора для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur PCT Calibrator) с высокой концентрацией CAL H Этикетки со штрихкодами для калибраторов Карты значений калибратора ADVIA Centaur PCT Карта эталонной кривой ADVIA Centaur PCT	100

Необходимые, но не поставляемые материалы

Материалы необходимые, но поставляемые отдельно:

Позиция	Описание	
REF 11202698	Контрольный материал для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur BRAHMS PCT QC)	2 x 2 мл, контроль 1 CONTROL 1 2 x 2 мл, контроль 2 CONTROL 2 Карта ожидаемых значений
REF 10310032 (112351)	Промывочный раствор 1 (ADVIA Centaur Wash 1) WASH 1	2 упаковки x 1500 мл
REF 10319550 (03773025)	Промывочный раствор 1 (ADVIA Centaur Wash 1) ^a WASH 1	2 упаковки x 2500 мл

^a Для систем емкостью 2500 мл

Дополнительные материалы

Следующие материалы, не входящие в комплект поставки, могут быть использованы при проведении данного анализа:

Позиция	Описание	
REF 10309942 (110313)	Мультидилуент 1 M-DIL 1 (ADVIA Centaur Multi-Diluent 1)	6 упаковок дополнительного реагента ReadyPack по 25 мл
REF 10309941 (110312)	Мультидилуент 1 M-DIL 1 (ADVIA Centaur Multi-Diluent 1)	2 упаковки дополнительного реагента ReadyPack по 25 мл

Процедура анализа

Для получения подробных инструкций по проведению процедуры см. инструкции по эксплуатации системы.

Система автоматически выполняет следующие действия:

- Внесение 100 мкл образца в кювету и инкубирование в течение 15 секунд.
- Внесение 45 мкл дополнительного реагента.
- Внесение 100 мкл реагента твердой фазы и 50 мкл Лайт-реагента (Lite) и инкубирование в течение 20,7 минуты при 37°C.
- Отделение реагента твердой фазы от смеси и аспирация несвязанного реагента.
- Промывание кювет составом ADVIA Centaur Wash 1 (Промывочный раствор 1).
- Внесение по 300 мкл кислого и щелочного реагентов для инициирования хемилюминесцентной реакции.

Между количеством PCT в образце пациента и количеством относительных световых единиц (RLU — relative light unit), зарегистрированных системой, существует прямая зависимость.

Подготовка системы

Следите за тем, чтобы в системе было достаточно упаковок основных и дополнительных реагентов. Для получения подробной информации о подготовке системы см. инструкции по эксплуатации системы.

Перемешайте все основные реагенты вручную (см. раздел «Подготовка реагентов»). Загрузите упаковки реагентов ReadyPack в отсек для основных реагентов, при размещении учитывая направление стрелок. Система автоматически перемешает упаковки основных реагентов до получения гомогенной взвеси реагентов. Для получения подробной информации о загрузке реагентов см. инструкции по эксплуатации системы.

Если необходимо автоматическое разведение образца, загрузите ADVIA Centaur Multi-Diluent 1 (Мультидилуэнт 1) в отсек для дополнительных реагентов.

Подготовка образцов

Для выполнения одного теста требуется 100 мкл образца. В этот объем не входит неиспользуемый объем пробирки для образцов и дополнительный объем, необходимый при проведении повторных или иных тестов с применением одного и того же образца. Для получения подробной информации об определении минимального необходимого объема см. инструкции по эксплуатации системы.

Перед установкой образцов в анализатор проверьте их соответствие следующим характеристикам:

- В образцах отсутствуют фибрин или другие механические примеси.
- В образцах отсутствуют пузырьки.

Стабильность на борту анализатора

Реагенты в составе ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) стабильны в случае хранения в невскрытом виде до истечения срока годности, указанного на упаковке, или хранения на борту анализатора в течение 60 дней.

Выполнение калибровки

Для калибровки теста ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) используйте калибраторы ADVIA Centaur PCT Calibrator (Калибратор для определения прокальцитонина), входящие в каждый набор. Калибраторы из этого набора предназначены для использования с упаковкой основного реагента ReadyPack.

Примечание Калибраторы для определения прокальцитонина, входящие в набор, предназначены для использования с реагентом твердой фазы, Лайт-реагентом (Lite) и дополнительным реагентом. Запрещается смешивать калибраторы для определения прокальцитонина из одной серии с реагентом твердой фазы, Лайт-реагентом (Lite) и дополнительным реагентом из разных серий.

Подготовка калибраторов

1. С помощью градуированной или прецизионной пипетки добавьте 2,0 мл воды ЧДА в каждый флакон с калибратором.

Примечание Для получения информации о воде ЧДА см. инструкции по эксплуатации системы.

2. Оставьте калибраторы на 15–20 минут при комнатной температуре (20–30°C), чтобы лиофилизированный материал растворился.
3. Осторожно взбалтывайте круговыми движениями и переворачивайте флаконы, пока содержимое флакона не станет гомогенным.

Аликвоты калибратора можно отбирать в плотно закрывающиеся пробирки для образцов. Их допускается замораживать на срок до 42 дней и размораживать не более пяти раз. Для обеспечения полной гомогенности размороженные калибраторы необходимо осторожно перемешивать и переворачивать.

Частота калибровки

Тест калибруют в конце 35-дневного калибровочного интервала.

Кроме того, для теста ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) требуется калибровка по 2 точкам в следующих случаях:

- Смена номера серии упаковок основного реагента.
- Замена компонентов системы.
- Постоянный выход результатов контроля качества за границы допустимого диапазона.

Использование этикеток со штрихкодом

Примечание Этикетки со штрихкодом для калибраторов различаются в зависимости от номера серии. Запрещается использовать этикетки со штрихкодом из одной серии калибраторов для калибраторов из другой серии.

При выполнении теста на прокальцитонин используйте этикетки со штрихкодом калибраторов ADVIA Centaur PCT Calibrator (Калибратор для определения прокальцитонина) для маркировки пробирок для образцов, в которые добавлены калибраторы с низкой и высокой концентрациями. Размещайте этикетку со штрихкодом на пробирке для образцов так, чтобы считываемые знаки на боку этикетки располагались вертикально.

Выполнение калибровки эталонной кривой

При смене номера серии реагента тесту ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) требуется ввод значений эталонной кривой. Для ввода значений эталонной кривой в систему для каждой новой серии реагента ReadyPack используйте сканер штрихкодов. (Для ввода значений эталонной кривой в систему ADVIA Centaur XP можно использовать клавиатуру.) Значения эталонной кривой содержатся на карте эталонной кривой. Для получения подробной информации о вводе значений калибровки см. инструкции по эксплуатации системы.

Выполнение контроля качества

Периодичность контроля качества определяется государственными нормативными актами или требованиями к аккредитации лаборатории.

Для получения подробной информации о вводе значений контроля качества см. инструкции по эксплуатации системы.

Минимальным требованием для контроля качества системы и анализа тенденций изменения графиков является постановка 2 уровней контрольного материала каждый день, когда выполняется тестирование образцов. Анализ образцов контроля качества также необходимо проводить во время калибровки по 2 точкам. Обращайтесь с образцами контроля качества так же, как с образцами пациентов.

Компания Siemens Healthcare Diagnostics рекомендует использовать коммерчески доступные контрольные материалы как минимум 2 уровней (низкий и высокий). Удовлетворительный уровень эффективности достигается, когда полученные значения аналита не выходят за границы допустимого диапазона системы или диапазона, принятого в лаборатории, что должно быть закреплено в соответствующих внутренних лабораторных стандартах контроля качества.

Выполнение корректирующих действий

Не следует выдавать результаты для образцов, если результаты контроля качества не попадают в заданные или принятые в лаборатории установленные пределы. Выполните следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что выполнено необходимое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ выполнен в соответствии с инструкциями по применению.
- Повторите анализ, используя свежие образцы контроля качества.
- При необходимости обратитесь в местную службу технической поддержки или к дистрибьютору для получения помощи.

Результаты

Влияние окружающей температуры на результаты



ОСТОРОЖНО!

Рабочий диапазон температур для теста ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) составляет 20–25°C.

Если температура в лаборатории ниже 20°C или выше 25°C, то не следует выдавать результаты теста ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина). Тест ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) чувствителен к изменениям температуры в помещении, что может повлиять на восстановление образцов пациента и контролей. Характер изменения результатов для образцов пациентов и контрольных материалов может меняться на $\pm 2,6$ % при изменении температуры на каждый градус Цельсия в диапазоне температур в помещении 20–25°C.

Любые изменения температуры повлияют на результаты контроля качества для этого анализа и, следовательно, на результаты самого анализа. Чтобы обеспечить оптимальную эффективность тестов, каждая лаборатория должна самостоятельно определить частоту тестирования контрольных материалов с учетом температурных условий в помещении лаборатории.

Разведения

Информация о разведениях:

- Для получения точных результатов образцы пациентов с уровнями PCT выше 75,00 нг/мл необходимо развести и протестировать повторно.
- Чтобы использовать функцию автоматического разведения, ADVIA Centaur Multi-Diluent 1 (Мультидилуэнт 1) должен быть загружен в систему и должны быть установлены следующие параметры системы:

Точка разведения: $\leq 75,00$ нг/мл

Коэффициент разведения: 25

Для получения подробной информации об автоматических разведениях см. инструкции по эксплуатации системы.

Интерпретация результатов

Оценка риска прогрессирования до тяжелого сепсиса и септического шока

Тест ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) предназначен для использования в качестве дополнительного метода при оценке риска прогрессирования до тяжелого сепсиса или септического шока у тяжелобольных пациентов в первый день пребывания в ICU.

Синдром системного воспалительного ответа (SIRS — Systemic Inflammatory Response Syndrome), сепсис, тяжелый сепсис и септический шок были категоризованы по критериям Согласительной конференции Американского колледжа торакальных врачей (American College of Chest Physicians) и Общества реаниматологии (Society of Critical Care Medicine).²²

Показатели PCT должны интерпретироваться только в клиническом контексте медицинского профиля пациента. Следовательно, врачи-клиницисты должны использовать результаты теста на PCT в сочетании с другими лабораторными данными и наблюдаемыми у пациента клиническими признаками.

Данные свидетельствуют в поддержку следующих критериев интерпретации при оценке риска:^{16,17}

- **PCT > 2,0 нг/мл:** уровень PCT выше 2,0 нг/мл в первый день пребывания в отделении интенсивной терапии (ICU) связан с высоким риском прогрессирования до тяжелого сепсиса и/или септического шока.
- **PCT < 0,5 нг/мл:** уровень PCT ниже 0,5 нг/мл в первый день пребывания в отделении интенсивной терапии (ICU) связан с низким риском прогрессирования до тяжелого сепсиса и/или септического шока.

Примечание Уровни PCT < 0,5 нг/мл не исключают инфекцию, так как с такими низкими уровнями также могут связаны локализованные очаги инфекции (без признаков системной инфекции). Показатели PCT могут быть низкими и в том случае, если развитие системной инфекции началось недавно (обычно этот срок составляет < 6 часов до измерения).

Известно, что различные неинфекционные состояния вызывают изменения уровней PCT, поэтому уровни PCT между 0,5 нг/мл и 2,0 нг/мл должны интерпретироваться в контексте специфического клинического фона и состояния конкретного пациента. Рекомендуется повторить тест на PCT через 6–24 часа, если получено значение концентрации $\leq 2,0$ нг/мл.

Процентное изменение уровня PCT во времени в качестве дополнительного метода прогнозирования риска летального исхода в течение 28 дней у пациентов с диагнозом тяжелого сепсиса или септического шока

В дополнение к критериям интерпретации при оценке риска, приведенным выше, показатель изменения концентрации PCT во времени дает прогностическую информацию о риске летального исхода^{23,24} в течение 28 дней для пациентов с диагнозом тяжелого сепсиса или септического шока, поступающих из отделения экстренной медицинской помощи, ICU, других медицинских отделений или непосредственно в приемное отделение больницы.

- Снижение уровня PCT на $\leq 80\%$ за период с дня постановки клинического диагноза тяжелого сепсиса или септического шока (день 0) до 4-го дня после постановки клинического диагноза (день 4) связано с более высоким общим риском летального исхода по любой причине в течение 28 дней, чем снижение на $> 80\%$.
- Начальный уровень PCT ($\leq 2,0$ нг/мл или $> 2,0$ нг/мл), определенный при первоначальной постановке диагноза тяжелого сепсиса или септического шока, в комбинации с клиническим состоянием пациента и изменением уровня PCT во времени до дня 4 обеспечивает важную дополнительную информацию о риске летального исхода.
- Если измерение в день 0 недоступно, то для расчета процентного изменения уровня PCT в день 4 может использоваться уровень PCT в день 1 (на следующий день после первой постановки клинического диагноза тяжелого сепсиса или септического шока).

Данные поддерживают классификацию пациентов по повышенному или пониженному риску летального исхода в течение 28 дней на основе следующего алгоритма:

$$\Delta PCT = \frac{PCT_{\text{день 0 (или день 1)}} - PCT_{\text{день 4}}}{PCT_{\text{день 0 (или день 1)}}} \times 100\%$$

- $\Delta PCT \leq 80\%$: снижение уровней PCT не более чем на 80 % определяет положительный результат теста на ΔPCT , говорящий о повышенном риске летального исхода по любой причине в течение 28 дней у пациентов с диагнозом тяжелого сепсиса или септического шока.
- $\Delta PCT > 80\%$: снижение уровней PCT более чем на 80 % определяет отрицательный результат теста на ΔPCT , говорящий о пониженном риске летального исхода по любой причине в течение 28 дней у пациентов с диагнозом тяжелого сепсиса или септического шока.



Используйте «Калькулятор изменений уровня прокальцитонина» (Change in Procalcitonin Calculator) для определения значений Δ PCT по абсолютным значениям концентрации PCT у пациента, полученным в день первой постановки диагноза тяжелого сепсиса или септического шока (или на 24 часа позже) и через 4 дня: www.BRAHMS-PCT-Calculator.com.

Принятие решения по проведению антибиотикотерапии у пациентов с подозреваемой или подтвержденной инфекцией нижних дыхательных путей (LRTI)

Начало антибиотикотерапии				
Результат измерения PCT	< 0,10 нг/мл	0,10–0,25 нг/мл	0,26–0,50 нг/мл	> 0,50 нг/мл
Интерпретация	Антибиотикотерапия категорически не рекомендуется	Антибиотикотерапия не рекомендуется	Антибиотикотерапия рекомендуется	Антибиотикотерапия настоятельно рекомендуется
Последующее наблюдение	Антибиотикотерапия должна рассматриваться независимо от результата теста на PCT, если состояние пациента клинически нестабильно, имеется высокий риск неблагоприятного исхода, имеются очевидные доказательства присутствия патогенных бактерий или клинический контекст указывает на обоснованность антибиотикотерапии. Если применение антибиотиков приостанавливается, проверьте еще раз, наблюдается ли сохранение/усугубление симптомов, и/или повторите измерение уровня PCT в ближайшие 6–24 часа.		Чтобы оценить успешность терапии и поддержать решение о прекращении антибиотикотерапии, следует каждые 1–2 дня проводить тест на образцах последующего наблюдения ²⁵ — на усмотрение врача и принимая во внимание изменение состояния пациента и прогрессирование заболевания. Антибиотикотерапию можно скорректировать, используя приведенную ниже таблицу с критериями прекращения.	

Прекращение антибиотикотерапии Антибиотикотерапию можно прекратить, если $PCT_{\text{текущ.}} \leq 0,25$ нг/мл или если $\Delta PCT > 80\%$. • $PCT_{\text{пиков.}}$: наивысшая наблюдаемая концентрация PCT. • $PCT_{\text{текущ.}}$: самая недавняя концентрация PCT. • ΔPCT: рассчитывается с помощью следующего уравнения: $\Delta PCT = \frac{PCT_{\text{пиков.}} - PCT_{\text{текущ.}}}{PCT_{\text{пиков.}}} \times 100\%$ Антибиотикотерапию можно продолжать на основании других клинических показателей, таких как очевидное прогрессирование заболевания по данным рентгенографии грудной клетки или сохраняющийся/усугубляющийся токсический эффект от инфекции. Если клиническая картина не улучшилась, а уровень PCT остается высоким, выполните повторную оценку и рассмотрите возможную неэффективность терапии или другие причины.

Принятие решения по прекращению антибиотикотерапии у пациентов с подозреваемым или подтвержденным сепсисом

Чтобы оценить успешность терапии и поддержать решение о прекращении антибиотикотерапии, следует каждые 1–2 дня проводить тест на образцах последующего наблюдения²⁵ — на усмотрение врача и принимая во внимание изменение состояния пациента и прогрессирование заболевания. Антибиотикотерапию можно скорректировать, используя приведенную ниже таблицу с критериями прекращения.

Антибиотикотерапию можно прекратить, если $PCT_{\text{текущ.}} \leq 0,50$ нг/мл или если $\Delta PCT > 80$ %.

- $PCT_{\text{пиков.}}$: наивысшая наблюдаемая концентрация PCT.
- $PCT_{\text{текущ.}}$: самая недавняя концентрация PCT.
- ΔPCT : рассчитывается с помощью следующего уравнения:

$$\Delta PCT = \frac{PCT_{\text{пиков.}} - PCT_{\text{текущ.}}}{PCT_{\text{пиков.}}} \times 100 \%$$

Антибиотикотерапию можно продолжать на основании других клинических показателей, таких как невозможность контролировать локальную инфекцию или продолжающаяся нестабильность физиологических показателей.

Если клиническая картина не улучшилась, а уровень PCT остается высоким, выполните повторную оценку и рассмотрите возможную неэффективность терапии или другие причины.

Результаты теста всегда следует интерпретировать с учетом анамнеза пациента, клинической картины и других показателей.

Ограничения

Рабочий диапазон температур для теста ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) составляет 20–25°C. Если температура в лаборатории ниже 20°C или выше 25°C, то не следует выдавать результаты теста ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина).

Запрещается возвращать калибраторы обратно во флаконы после калибровки, поскольку могло произойти испарение, которое может отрицательно сказаться на эффективности дальнейшего использования.

Утилизируйте калибраторы, оставшиеся в пробирках для образцов по истечении 8 часов.

Запрещается добавлять калибратор в пробирки для образцов в случае израсходования содержимого. При необходимости внесите свежие калибраторы.

Гетерофильные антитела в сыворотке крови человека могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами реагента, затрудняя проведение иммунных анализов *in vitro*.¹⁰ У пациентов, постоянно контактирующих с животными или продуктами животной сыворотки, может наблюдаться интерференция такого рода, что может приводить к получению аномальных значений. Для постановки диагноза может потребоваться дополнительная информация.

Запрещается использовать образцы, содержащие флуоресцеин. Уровни флуоресцеина выше 0,10 мкг/мл могут спровоцировать получение заниженных результатов анализа. Согласно имеющимся данным, в организме пациентов, подвергающихся флуоресцентной ангиографии сетчатки, остатки флуоресцеина могут сохраняться в течение 48–72 часов после проведения процедуры. У пациентов с почечной недостаточностью, в том числе часто при диабете, задержка может быть более долгой. Такие образцы могут давать заниженные значения при проведении данного анализа и не должны анализироваться.^{11,12} При тестировании образцов, в которые флуоресцеин добавляли в максимальной теоретической концентрации (250 мкг/мл), используемой у данных пациентов, получили уровни прокальцитонина < 0,2 нг/мл вместо истинного значения 0,5 нг/мл.

Ожидаемые значения

В популяции самостоятельно сообщавших здоровых испытуемых (N = 144) значение PCT, соответствующее 99-му перцентилю, составило < 0,05 нг/мл.

Составы реагентов, использованные в системах ADVIA Centaur, такие же, как и использованные в анализаторе Atellica IM. Ожидаемые значения были получены с помощью анализатора Atellica IM.

Характеристики теста

Составы реагентов, использованные в системах ADVIA Centaur, такие же, как и использованные в анализаторе Atellica IM. Некоторые характеристики теста для ADVIA Centaur были определены с помощью анализатора Atellica IM.

Диапазон измерений

Тест ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) пригоден для определения концентраций прокальцитонина в диапазоне 0,02–75,00 нг/мл.

Клиническая эффективность

Составы реагентов, использованные в системах ADVIA Centaur, такие же, как и использованные в анализаторе Atellica IM. Клиническая эффективность теста Atellica IM PCT была определена с помощью анализатора Atellica IM. Соотношение между анализатором Atellica IM Analyzer и системами ADVIA Centaur, а также соотношение между анализатором Atellica IM и тестом B-R-A-H-M-S PCT sensitive Kryptor описаны в разделе «Сравнение методов».

Процентное изменение уровня PCT во времени в качестве дополнительного метода прогнозирования риска летального исхода в течение 28 дней у пациентов с диагнозом тяжелого сепсиса или септического шока

Тест Atellica IM BRAHMS PCT оценивали на прогнозирование общего риска летального исхода по любой причине в течение 28 дней в исследовании на 858 пациентах с диагнозом тяжелого сепсиса или септического шока, набранных в 13 исследовательских центрах в США. Анализируемая популяция (598 испытуемых) включала 44 % пациентов женского пола и 56 % пациентов мужского пола, средний возраст которых составил 64 года. Приблизительно у половины пациентов был тяжелый сепсис (51 %), у остальных (49 %) был септический шок. Инфекция в основном была внебольничной (91 %).²³

Бинарный результат теста ($\Delta\text{PCT} > 80\%$ или $\leq 80\%$) был значимо связан с общей смертностью за 28 дней (жизненным статусом в день 28) (для двухстороннего точного критерия Фишера p -значение = 0,009). После коррекции по подгруппам пациентов в ICU и вне ICU (на основе места нахождения в больнице в день 4 после первой постановки диагноза) связь оставалась значимой (для критерия Кохрана — Мантеля — Гензеля p -значение = 0,044). В каждой подгруппе бинарного результата ΔPCT уровень общей смертности за 28 дней был следующим образом стратифицирован по необходимости продолжать интенсивную терапию в день 4 и/или по выбору дня 0 или дня 1 для определения базового уровня при расчете ΔPCT :

Риск летального исхода в течение 28 дней, стратифицированный по месту нахождения пациента в день 4

$\Delta\text{PCT} > 80\%$ — отрицательный результат теста

$\Delta\text{PCT} \leq 80\%$ — положительный результат теста

Место нахождения пациента в день 4	Временной интервал оценки изменения PCT	Риск летального исхода в течение 28 дней		Точность прогноза ^a	
		$\Delta\text{PCT} > 80\%$ (ДИ 95 %) ^b	$\Delta\text{PCT} \leq 80\%$ (ДИ 95 %)	Чувствительность (%) (ДИ 95 %)	Чувствительность (%) (ДИ 95 %)
В ICU	$\Delta\text{PCT4.0}$	21,1 (12,2–30,0)	29,9 (23,2–36,6)	75,8 (65,7–85,9)	33,8 (26,9–40,7)
	$\Delta\text{PCT4.1}$	19,0 (10,4–27,6)	31,1 (24,2–37,9)	77,3 (67,1–87,5)	36,1 (29,1–43,1)
Вне ICU	$\Delta\text{PCT4.0}$	5,7 (1,7–9,8)	10,7 (6,4–15,0)	73,7 (57,1–90,3)	41,3 (35,5–47,2)
	$\Delta\text{PCT4.1}$	7,4 (2,7–12,0)	9,5 (5,5–13,6)	67,9 (50,6–85,2)	38,5 (32,7–44,3)

^a Точность прогноза относится к тому, насколько точно по значению ΔPCT ($\leq 80\%$ или $> 80\%$) можно прогнозировать риск летального исхода.

^b Доверительный интервал.

Дополнительная стратификация пациентов, основанная на абсолютных начальных уровнях PCT ($> 2,0$ нг/мл или $\leq 2,0$ нг/мл) в день 0 ($\Delta\text{PCT4.0}$) или в день 1 ($\Delta\text{PCT4.1}$), выявила подгруппы с особенно сниженным или повышенным риском летального исхода в зависимости от их места нахождения в больнице в день 4. В таблицах ниже приведены показатели риска летального исхода и эффективности прогнозирования для следующих подгрупп:

1. Пациенты с уровнем PCT $> 2,0$ нг/мл в день 0 (или в день 1), получавшие интенсивную терапию в день 4.
2. Пациенты с уровнем PCT $\leq 2,0$ нг/мл в день 0 (или в день 1), получавшие интенсивную терапию в день 4.
3. Пациенты с уровнем PCT $> 2,0$ нг/мл в день 0 (или в день 1), не получавшие интенсивную терапию в день 4.
4. Пациенты с уровнем PCT $\leq 2,0$ нг/мл в день 0 (или в день 1), не получавшие интенсивную терапию в день 4.

Риск летального исхода в течение 28 дней, стратифицированный по месту нахождения пациента в день 4

Абсолютное значение уровня PCT в день 0

$\Delta\text{PCT} > 80\%$ — отрицательный результат теста

$\Delta\text{PCT} \leq 80\%$ — положительный результат теста

		Риск летального исхода в течение 28 дней		Точность прогноза ^a	
Место нахождения пациента в день 4	PCT в день 0	$\Delta\text{PCT} > 80\%$ (ДИ 95 %) ^b	$\Delta\text{PCT} \leq 80\%$ (ДИ 95 %)	Чувствительность (%) (ДИ 95 %)	Чувствительность (%) (ДИ 95 %)
В ICU	$\leq 2,0$ нг/мл	12,8 (0,0–36,7)	23,2 (13,9–32,5)	94,8 (84,9–100,0)	10,3 (2,4–18,2)
	$> 2,0$ нг/мл	22,0 (12,5–31,6)	35,2 (25,8–44,6)	68,6 (55,7–81,5)	46,9 (37,8–55,9)
Вне ICU	$\leq 2,0$ нг/мл	0,0 (0,0–21,8)	8,1 (3,5–12,7)	100,0 (71,5–100,0)	10,5 (4,9–16,2)
	$> 2,0$ нг/мл	6,4 (1,9–11,0)	16,1 (6,8–25,3)	57,6 (33,7–81,4)	67,2 (59,5–74,9)

^a Точность прогноза относится к тому, насколько точно по значению ΔPCT ($\leq 80\%$ или $> 80\%$) можно прогнозировать риск летального исхода.

^b Доверительный интервал.

Риск летального исхода в течение 28 дней, стратифицированный по месту нахождения пациента в день 4

Абсолютное значение уровня PCT в день 1

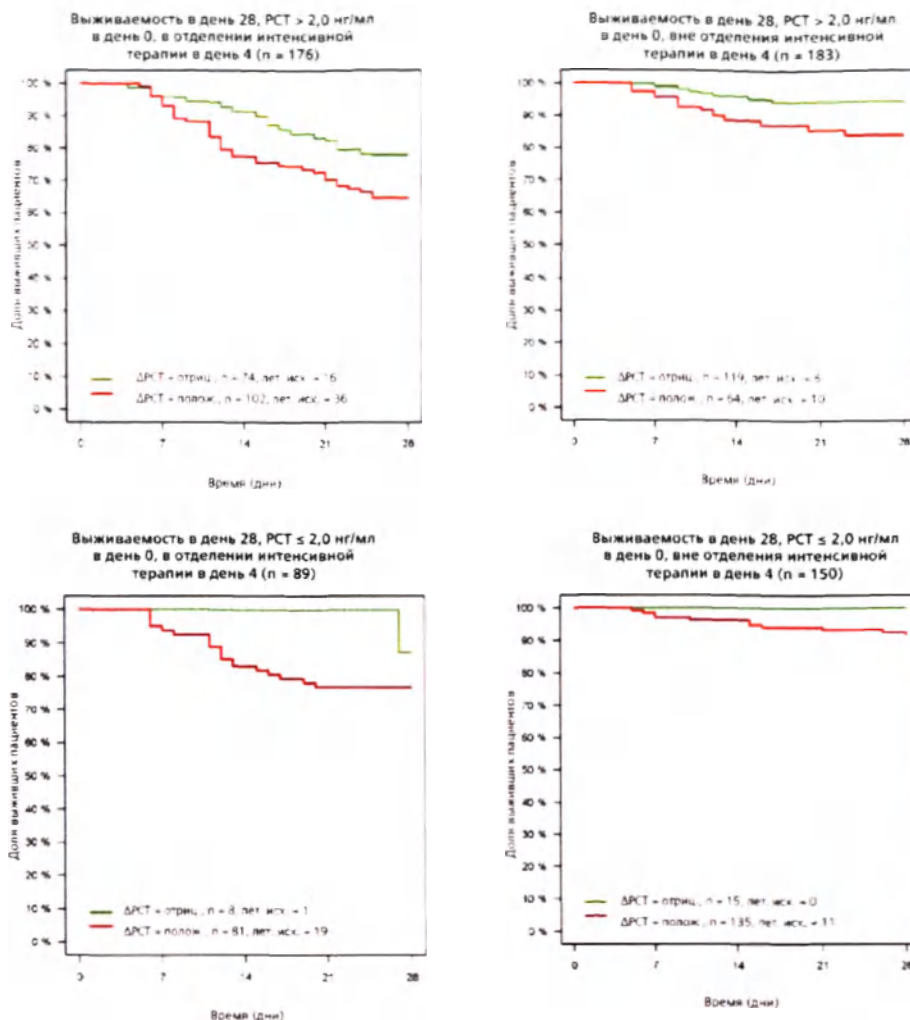
$\Delta\text{PCT} > 80\%$ — отрицательный результат теста

$\Delta\text{PCT} \leq 80\%$ — положительный результат теста

		Риск летального исхода в течение 28 дней		Точность прогноза ^a	
Место нахождения пациента в день 4	PCT в день 1	$\Delta\text{PCT} > 80\%$ (ДИ 95 %) ^b	$\Delta\text{PCT} \leq 80\%$ (ДИ 95 %)	Чувствительность (%) (ДИ 95 %)	Чувствительность (%) (ДИ 95 %)
В ICU	$\leq 2,0$ нг/мл	20,2 (0,0–57,2)	26 (16,2–35,8)	95,2 (86,0–100,0)	6,9 (0,0–14,3)
	$> 2,0$ нг/мл	19,0 (10,1–27,9)	35,0 (25,5–44,5)	69,8 (56,4–83,1)	49,9 (41,1–58,6)
Вне ICU	$\leq 2,0$ нг/мл	0,1 (0,0–26,5)	6,4 (2,3–10,4)	99,9 (66,4–100,0)	8,5 (3,2–13,7)
	$> 2,0$ нг/мл	8,2 (3,1–13,3)	16,4 (7,2–25,5)	53,4 (31,1–75,8)	65,7 (57,7–73,7)

^a Точность прогноза относится к тому, насколько точно по значению ΔPCT ($\leq 80\%$ или $> 80\%$) можно прогнозировать риск летального исхода.

^b Доверительный интервал.



Анализ времени до наступления события, иллюстрируемый кривыми Каплана — Мейера выше, показывает, что у пациентов в ICU, или с начальным уровнем PCT > 2,0 нг/мл, была меньшая вероятность выживания (более высокий общий риск летального исхода) за период с дня 4 исследования до конца периода последующего наблюдения (28 дней), если результат теста на ΔPCT был положительным, по сравнению с отрицательным результатом теста на ΔPCT (пациенты разбиты на подгруппы по месту нахождения

в больнице в день 4 и по начальному уровню PCT). В целом более низкий уровень смертности наблюдался в подгруппе вне ICU.

Коэффициенты смертности в положительных по ΔPCT и в отрицательных по ΔPCT подгруппах были следующими:

- **1,92** для пациентов с уровнем PCT > 2,0 нг/мл в день 0, которые получали интенсивную терапию в день 4
- **2,11** для пациентов с уровнем PCT ≤ 2,0 нг/мл в день 0, которые получали интенсивную терапию в день 4
- **2,78** для пациентов с уровнем PCT > 2,0 нг/мл в день 0, которые не получали интенсивную терапию в день 4
- ---* для пациентов с уровнем PCT ≤ 2,0 нг/мл в день 0, которые не получали интенсивную терапию в день 4

* Коэффициент смертности не удалось рассчитать в связи с тем, что смертность в отрицательной по Δ PCT группе равнялась 0.

Математически это дает значение, стремящееся к бесконечности.

На основе относительных коэффициентов смертности можно сделать вывод о том, что в каждой подгруппе снижение уровня PCT более чем на 80 % с дня 0 (или дня 1) по день 4 связано с меньшим риском летального исхода в течение 28 дней по сравнению с меньшим темпом снижения. **При прогнозировании абсолютных рисков летального исхода следует учитывать нахождение в ICU в день 4 и начальные концентрации PCT:**

- Начальный уровень PCT $\leq 2,0$ нг/мл в день 0 с последующим его снижением более чем на 80 % к дню 4 указывает на почти 2-кратное снижение общего риска летального исхода в течение 28 дней (12,8 %) у пациентов с диагнозом тяжелого сепсиса или септического шока, которые остаются в ICU к дню 4, по сравнению с пациентами с начальным уровнем PCT $> 2,0$ нг/мл (22,0 %). Независимо от начального уровня PCT пациенты в отделении интенсивной терапии в день 4, у которых в период с дня 0 по день 4 не наблюдается снижение концентрации PCT в плазме более чем на 80 %, подвержены еще большему риску летального исхода (23,2–35,2 %).
- Начальный уровень PCT $> 2,0$ нг/мл, не снижающийся более чем на 80 % к дню 4, сигнализирует о том, что риск летального исхода у таких пациентов остается высоким (16,1 %), даже если у них нет необходимости в получении интенсивной терапии в день 4. В ином случае среди пациентов, переведенных из ICU к дню 4, наблюдалась смертность на уровне 0,0–8,1 %.

Эффективность показателя Δ PCT с дня 0 по день 4 (≤ 80 % или > 80 %) при прогнозировании общего риска летального исхода в течение 28 дней количественно оценивали методом анализа регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса с получением отношения рисков 1,82 (ДИ 95 %: 1,14–2,89; p-значение = 0,012). Это означает, что относительный общий риск летального исхода в течение 28 дней приблизительно в 1,8 раза выше в случае положительного результата теста пациента на Δ PCT (≤ 80 %) по сравнению с отрицательным (> 80 %). Для сравнения в таблице ниже перечислены одномерные отношения рисков для других клинических факторов, оцениваемых в качестве отдельных предикторов смертности в исследуемой популяции.

Одномерные отношения рисков летального исхода по любой причине в течение 28 дней для показателя ΔРСТ и клинических ковариат

Фактор	Сравнение	Отношение рисков	
		По протоколу	р-значение
ΔРСТ4.0	≤ 80 % или > 80 %	1,82 (1,14–2,89)	0,012
ΔРСТ4.1	≤ 80 % или > 80 %	1,72 (1,08–2,75)	0,023
Шкала APACHE	Разница в 5 единиц	1,36 (1,22–1,53)	< 0,001
Макс. по шкале SOFA	Разница в 3 единицы	1,73 (1,50–2,00)	< 0,001
Адекватность антибиотикотерапии	Нет или да	1,59 (1,00–2,53)	0,051
Степень тяжести сепсиса	Септический шок или тяжелый сепсис	1,19 (0,80–1,76)	0,386
Биолог. тип инфекции	Грамполож. или грамотриц.	0,83 (0,48–1,45)	0,522
Биолог. тип инфекции	Прочая или грамотриц.	0,99 (0,63–1,54)	0,960
Биолог. тип инфекции	Грибковая или грамотриц.	2,44 (0,87–6,84)	0,090
Клинический тип инфекции	Внутрибольничная или внебольничная	0,76 (0,35–1,64)	0,481
Положительный посев крови	Да или нет	1,05 (0,69–1,58)	0,834
Базовый уровень PCT	> 2,0 нг/мл или ≤ 2,0 нг/мл	1,62 (1,04–2,50)	0,031
Возраст	Разница в 5 лет	1,16 (1,08–1,24)	< 0,001
Пол	Мужской или женский	0,95 (0,64–1,40)	0,782
Получение интенсивной терапии в день 4	Да или нет	3,45 (2,24–5,31)	< 0,001

ΔРСТ с дня 0 (или дня 1) по день 4 остается прогностическим параметром для оценки общего риска летального исхода в течение 28 дней у пациентов с диагнозом тяжелого сепсиса или септического шока даже тогда, когда отношение рисков корректируется по другим предикторам смертности в моделях множественной регрессии Кокса. Оценки относительного риска летального исхода для ΔРСТ и выбранных предикторов представлены ниже вместе с доверительными интервалами 95 %. Для предикторов с непрерывной шкалой отношение рисков (ОР) рассчитано в единицах стандартного отклонения (1 СО) предиктора. Для бинарных предикторов оценка риска сравнивает риски для 2 бинарных результатов.

Отношения рисков для ΔPCT и выбранных предикторов из многофакторных регрессионных моделей Кокса

		Отношение рисков (доверительный интервал 95 %)				
Модель		Бинарные предикторы		Предикторы с непрерывной шкалой (ОР на 1 СО)		
Временной интервал оценки ΔPCT	Шкалы + ковариаты ^a	ΔPCT (≤ 80 % или > 80 %)	Место нахождения пациента в день 4 (в ICU или вне ICU)	Шкала APACHE (1СО = 8,13)	Макс. по шкале SOFA (1СО = 3,98)	Возраст (1СО = 16,18)
С дня 0 по день 4	Шкала APACHE	1,91 (1,09–3,35)	2,65 (1,65–4,24)	1,23 (0,98–1,55)	—	1,59 (1,27–1,98)
	Макс. по шкале SOFA	1,75 (1,01–3,02)	1,69 (1,02–2,78)	—	1,96 (1,53–2,52)	1,69 (1,35–2,10)
С дня 1 по день 4	Шкала APACHE	1,91 (1,12–3,28)	2,64 (1,65–4,22)	1,27 (1,02–1,59)	—	1,58 (1,26–1,97)
	Макс. по шкале SOFA	1,73 (1,02–2,95)	1,74 (1,06–2,84)	—	1,95 (1,52–2,50)	1,67 (1,34–2,09)

^a Модели также включают следующие предикторы (результаты для ОР не показаны): адекватность антибиотикотерапии, степень тяжести сепсиса, биологический тип инфекции, клинический тип инфекции, положительный посев крови, PCT в день 0 и пол. При анализе отсутствующие значения предикторов были подставлены методом множественного восполнения в предположении, что они пропущены случайно (MAR — Missing at Random), с комбинациями множественной подстановки по правилам Рубина (Rubin).²⁹

Изменение PCT во времени может быть также описано отношением значений PCT в день 4 и в день 0 (или в день 1):

Отношение PCT = PCT день 4/PCT день 0 (или день 1)

Снижение ΔPCT, равное 80 %, дает величину отношения PCT, равную 0,2. Отношение PCT превышает 0,2, когда снижение ΔPCT составляет < 80 %, что связано с повышением общего риска летального исхода по любой причине в течение 28 дней у пациентов с диагнозом тяжелого сепсиса или септического шока. Аналогичным образом отношение PCT < 0,2 указывает на снижение риска летального исхода в течение 28 дней. На непрерывной шкале **относительный риск летального исхода** у таких пациентов тем выше, чем **больше отношение PCT**. В следующей таблице перечислены отношения рисков для увеличивающегося в 2 раза отношения PCT (т. е. относительное увеличение риска летального исхода у пациента с любым данным отношением PCT по сравнению с пациентом, у которого отношение PCT в 2 раза меньше).

Отношения рисков для ΔРСТ и выбранных предикторов из многофакторных регрессионных моделей Кокса

Модель		Отношение рисков (доверительный интервал 95 %)				
		Предикторы с непрерывной шкалой (ОР при 2-кратном увеличении отношения РСТ или эквивалентном увеличении в единицах СО)				Бинарный предиктор
Временной интервал оценки ΔРСТ	Шкалы + ковариаты ^a	Отношение РСТ (2-кратное увеличение)	Шкала APACHE (эквивалентное увеличение в СО) ^b	Макс. по шкале SOFA (эквивалентное увеличение в СО) ^b	Возраст (эквивалентное увеличение в СО) ^b	Место нахождения пациента в день 4 (в ICU или вне ICU)
С дня 0 по день 4	Шкала APACHE	1,29 (1,14–1,45)	1,07 (0,95–1,21)	—	1,31 (1,16–1,47)	2,56 (1,59–4,11)
	Макс. по шкале SOFA	1,22 (1,08–1,38)	—	1,38 (1,20–1,58)	1,34 (1,19–1,51)	1,68 (1,02–2,77)
С дня 1 по день 4	Шкала APACHE	1,35 (1,17–1,57)	1,19 (1,02–1,40)	—	1,40 (1,19–1,64)	2,56 (1,60–4,10)
	Макс. по шкале SOFA	1,29 (1,11–1,51)	—	1,58 (1,32–1,89)	1,46 (1,25–1,71)	1,74 (1,06–2,86)

^a Модели также включают следующие предикторы (результаты для ОР не показаны): адекватность антибиотикотерапии, степень тяжести сепсиса, биологический тип инфекции, клинический тип инфекции, положительный посев крови, РСТ в день 0 и пол. При анализе отсутствующие значения предикторов были подставлены методом множественного восполнения в предположении, что они пропущены случайно (MAR — Missing at Random), с комбинациями множественной подстановки по правилам Рубина (Rubin).²⁹

^b Изменение ΔРСТ на единицу по логарифмической шкале с основанием 2 соответствует 0,54 СО ΔРСТ с дня 0 по день 4 (0,71 СО ΔРСТ с дня 1 по день 4). Соответственно сообщаемые для ΔРСТ отношения рисков относятся к увеличению ΔРСТ в 2 раза. Для сравнения, отношения рисков для других предикторов с непрерывной шкалой были оценены для тех же долей СО, т. е. соответственно 0,54 или 0,71.

Общий риск летального исхода по любой причине в течение 28 дней у пациентов мужского и женского пола значимо не отличался. Демографические данные с информацией об исходах показаны ниже:

Сравнение клинических ковариат по исходу в день 28

Переменная	Класс	Все	Умерло	Выжило	% умерших
		N ^a	N	N	%
Пол	Жен.	264	46	218	17,4
	Муж.	334	55	279	16,5
Возраст, лет (по категориям)	≤ 30	39	1	38	2,6
	> 30, ≤ 45	45	4	41	8,9
	> 45, ≤ 55	74	8	66	10,8
	> 55, ≤ 65	149	26	123	17,4
	> 65, ≤ 75	125	21	104	16,8
	> 75	166	41	125	24,7
Этническая принадлежность	Афроамериканцы	202	32	170	15,8
	Монголоидная раса	7	0	7	0,0
	Европеоидная раса	362	64	298	17,7
	Латиноамериканская раса	23	5	18	21,7
	Другое	4	0	4	0,0

Переменная	Класс	Все	Умерло	Выжило	% умерших
		N ^a	N	N	%
Классификация сепсиса при поступлении	Септический шок	291	53	238	18,2
	Тяжелый сепсис	307	48	259	15,6
Базовый уровень PCT, нг/мл	< 0,5	114	16	98	14,0
	≥ 0,5, ≤ 2,0	114	12	102	10,5
	> 2,0	338	66	272	19,5
	Данные отсутствуют	32	7	25	21,9

^a Количество пациентов

Принятие решения по проведению антибиотикотерапии у пациентов с подозреваемой или подтвержденной инфекцией нижних дыхательных путей (LRTI)

Два систематических обзора публикаций были выполнены для проведения метаанализа как на уровне исследований, так и на уровне пациентов, так что эти обзоры представляют собой исследования, комбинирующие и противопоставляющие данные из многих источников для обнаружения закономерностей в результатах других исследований (публичное досье FDA № FDA-2016-N-2880). Метаанализ на уровне исследований использован для объединения описательной информации, извлеченной из публикаций, а метаанализ на уровне пациентов использован для объединения данных на уровне пациентов из массивов необработанных данных каждого исследования. В каждом метаанализе использованы модели случайных эффектов и в соответствующих случаях рассчитаны точечные оценки, расхождения, отношения шансов (ОШ), межквартильные диапазоны (IQR — interquartile range) и доверительные интервалы 95 %. Оцениваемые конечные точки включали долю испытуемых, начавших получать антибиотики, продолжительность антибиотикотерапии, объем применения антибиотиков, продолжительность госпитализации, смертность и осложнения (только на уровне пациентов).

Метаанализ на уровне исследований охватывал 11 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)^{10,30–39}, которые были опубликованы в 2004–2016 гг. и включали 4090 пациентов.

Метаанализ на уровне пациентов охватывал 13 РКИ^{10,30–39,40–44}, которые были опубликованы в 2004–2011 гг. и включали 3142 пациента, как указано ниже.

Публикация	N ^a	Анализатор PCT
Буадма (Bouadma), 2010 г.	630	B-R-A-H-M-S PCT sensitive KRYPTOR®
Бриэль (Briel), 2008 г.	300	B-R-A-H-M-S PCT sensitive KRYPTOR
Бурхард (Burkhardt), 2010 г.	550	B-R-A-H-M-S PCT sensitive KRYPTOR
Крист-Крэйн (Christ-Crain), 2004 г.	243	B-R-A-H-M-S PCT sensitive KRYPTOR
Крист-Крэйн (Christ-Crain), 2006 г.	302	B-R-A-H-M-S PCT sensitive KRYPTOR
Хохрайтер (Hochreiter), 2009 г.	110	B-R-A-H-M-S PCT LIA ^b
Кристоферсен (Kristoffersen), 2009 г.	223	B-R-A-H-M-S PCT sensitive KRYPTOR
Лонг (Long), 2011 г.	172	B-R-A-H-M-S PCT sensitive KRYPTOR
Лонг (Long), 2009 г.	127	B-R-A-H-M-S PCT LIA
Нобрэ (Nobre), 2008 г.	79	B-R-A-H-M-S PCT sensitive KRYPTOR

Публикация	N ^a	Анализатор PCT
Шредер (Schroeder), 2009 г.	27	B-R-A-H-M-S PCT LIA
Шутц (Schuetz), 2009 г.	138 1	B-R-A-H-M-S PCT sensitive KRYPTOR
Штольц (Stolz), 2007 г.	226	B-R-A-H-M-S PCT sensitive KRYPTOR

^a Количество пациентов.

Проведенный метаанализ позволил сделать вывод о том, что антибиотикотерапия под контролем PCT привела к следующим результатам:

- Снижение на 19,2 % доли пациентов, которые начали получать антибиотики.
- Снижение на 38 % общего объема применения антибиотиков (т. е. общего количества дней антибиотикотерапии) у госпитализированных пациентов.
- Снижение на 51 % общего объема применения антибиотиков (т. е. общего количества дней антибиотикотерапии) у пациентов, поступивших в отделения экстренной медицинской помощи и другие связанные клиники, но не госпитализированных.
- Снижение продолжительности антибиотикотерапии на 2,9 дня (снижение на 1,25 дня на уровне исследований).
- Снижение на 3,6 дня общего объема применения антибиотиков (снижение на 2,79 дня на уровне исследований).
- Отсутствие негативных эффектов в отношении смертности, осложнений или продолжительности госпитализации.

Обзор метаанализа на уровне пациентов

Параметр	Стандартная терапия		Терапия под контролем PCT	
	N ^a	N (%) или дни, медиана (IQR)	N	N (%) или дни, медиана (IQR)
Начало антибиотикотерапии	1606	1420 (88,4 %)	1536	1096 (71,4 %)
Продолжительность антибиотикотерапии	1420	10 (7, 12)	1096	7 (4, 10)
Общий объем применения антибиотиков	1606	9 (8, 12)	1536	5 (0, 8)
Смертность за 30 дней	1606	119 (7,4 %)	1536	103 (6,7 %)
Осложнения	1606	339 (21,1 %)	1536	276 (18,0 %)
Продолжительность госпитализации	1583	6 (0, 13)	1508	7 (0, 12)

^a Количество включенных пациентов.

Принятие решения по прекращению антибиотикотерапии у пациентов с подозреваемым или подтвержденным сепсисом

Два систематических обзора публикаций были выполнены наряду с метаанализом как на уровне исследований, так и на уровне пациентов, так что эти обзоры представляют собой исследования, комбинирующие и противопоставляющие данные из многих источников для обнаружения закономерностей в результатах других исследований. Метаанализ на уровне исследований использован для объединения описательной информации, извлеченной из публикаций, а метаанализ на уровне пациентов использован для объединения данных на уровне пациентов из массивов необработанных данных каждого

исследования. В каждом метаанализе использованы модели случайных эффектов и в соответствующих случаях рассчитаны точечные оценки, расхождения, отношения шансов (ОШ), межквартильные диапазоны (IQR) и доверительные интервалы 95 % (см. таблицы ниже). Оцениваемые конечные точки включали продолжительность антибиотикотерапии (только на уровне исследований), объем применения антибиотиков (только на уровне пациентов), продолжительность нахождения в отделении интенсивной терапии, продолжительность госпитализации (только на уровне пациентов) и смертность.

Метаанализ на уровне исследований охватывал 10 РКИ^{40–43,45–50}, которые были опубликованы в 2008–2016 гг. и включали 3489 пациентов.
(См. публичное досье FDA № FDA-2016-N-2880.)

Указанный выше метаанализ на уровне пациентов охватывал 5 РКИ^{40–42,47,51}, которые были опубликованы в 2008–2010 гг. и включали 598 пациентов, как указано ниже.

Публикация	N ^{a b}	Анализатор PCT
Буадма (Bouadma), 2010 г.	630	B-R-A-H-M-S PCT sensitive KRYPTOR®
Хохрайтер (Hochreiter), 2009 г.	110	B-R-A-H-M-S PCT LIA®
Нобрэ (Nobre), 2008 г.	79	B-R-A-H-M-S PCT sensitive KRYPTOR
Шредер (Schroeder), 2009 г.	27	B-R-A-H-M-S PCT LIA
Штольц (Stolz), 2007 г.	101	B-R-A-H-M-S PCT sensitive KRYPTOR

^a Количество пациентов.

^b Пациенты, которые не были классифицированы как имеющие сепсис, перед анализом были исключены (185 в группе PCT и 164 в контрольной группе), после чего осталось 598 пациентов.

Проведенный метаанализ позволил сделать вывод о том, что антибиотикотерапия под контролем PCT привела к следующим результатам:

- Снижение продолжительности антибиотикотерапии на 1,5 дня.
- Снижение на 3,2 дня общего объема применения антибиотиков.
- Снижение на 23 % общего объема применения антибиотиков (т. е. общего количества дней антибиотикотерапии) у пациентов, поступивших в отделения экстренной медицинской помощи и другие связанные клиники, но не госпитализированных.
- Отсутствие негативных эффектов в отношении смертности, продолжительности госпитализации или нахождения в отделении интенсивной терапии.

Обзор метаанализа на уровне пациентов

Параметр	Стандартная терапия		Терапия под контролем PCT	
	N ^a	N (%) или дни, медиана (IQR)	N	N (%) или дни, медиана (IQR)
Общий объем применения антибиотиков	311	12 (8, 18)	287	8 (5, 15)
Смертность за 30 дней	311	74 (23,8 %)	287	57 (19,9 %)
Продолжительность госпитализации	288	23 (13, 38)	259	21 (11, 37)
Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии	311	12 (6, 22)	287	12 (6, 23)

^a Количество включенных пациентов.

Специфичность

Следующие вещества с потенциальной перекрестной реактивностью были добавлены в образцы на основе сыворотки крови человека в указанных концентрациях и оценены на потенциальную интерференцию при использовании теста ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина). Результаты продемонстрировали интерференцию со стороны каждого исследованного соединения или белка < 0,3 %.

Вещество с перекрестной реактивностью	Исследованные концентрации, нг/мл	Перекрестная реактивность, %
Кальцитонин человека	8	-0,25
Кальцитонин лосося	30	-0,03
Кальцитонин угря	30	0,03
Зигрис	144	0,00
α-CGRP	30	0,03
β-CGRP	30	0,00
Катакальцин	30	-0,20
Цефотаксим	900 000	0,00
Добутамин	11 200	0,00
Дофамин	130 000	0,00
Фуросемид	20 000	0,00
Гепарин	40 000	0,00
Имипенем	1 180 000	0,00
Норадреналин	2000	0,00
Ванкомицин	3 500 000	0,00

Чувствительность

Тест ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) пригоден для определения концентраций прокальцитонина до 75,00 нг/мл, при этом предел холостой пробы (LoB) равен 0,03 нг/мл. Предел холостой пробы определяется как концентрация аналита, соответствующая 95-му процентилю распределения отрицательного базового пула человека. Прокальцитонин-отрицательный базовый пул человека анализировали 6 раз с использованием 2 серий реагентов на 2 системах (n = 60) в течение не менее 5 дней.

Предел детекции (LoD) определили в соответствии с протоколом CLSI EP17-A.50 Предел детекции определяется как самая низкая концентрация прокальцитонина, которая может быть выявлена с вероятностью 95 %. Предел детекции определяли с помощью образцов сыворотки с низким содержанием прокальцитонина, которые анализировали 6 раз с использованием 2 серий реагентов на 2 системах (n = 60) в течение 5 дней. Предел детекции составил 0,04 нг/мл.

Функциональная чувствительность представляет собой минимальную концентрацию, при которой общая неточность определения не превышает 20 %. Функциональная чувствительность теста ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) составляет < 0,05 нг/мл. Несколько образцов в диапазоне 0,01–0,20 нг/мл анализировали 3 раза в каждой из не менее чем 45 постановок с использованием 3 серий реагентов на 3 системах (n = 135) в течение 5 дней.

Эквивалентность образцов

Эквивалентность образцов была определена с помощью регрессионной модели Пассинга — Бэблока согласно протоколу CLSI EP09-A3⁵³ в системе Atellica IM. Были получены следующие результаты:

Образец (y)	Эталонный образец (x)	Уравнение регрессии	Интервал образца	N ^a	r ^b
ЭДТА	Сыворотка	y = 1,04x + 0,03 нг/мл	0,05–44,72 нг/мл	51	1,00
Литий-гепарин	Сыворотка	y = 1,05x + 0,02 нг/мл	0,05–44,72 нг/мл	51	1,00
Натрий-гепарин	Сыворотка	y = 1,03x + 0,02 нг/мл	0,05–44,72 нг/мл	51	1,00

^a Количество протестированных образцов.
^b Коэффициент корреляции.

Степень совпадения типов образцов может меняться в зависимости от дизайна исследования и используемой выборки образцов. Результаты теста, полученные в отдельной лаборатории, могут отличаться от предоставленных данных.

Прецизионность

Прецизионность определялась согласно протоколу CLSI EP5-A2.⁵⁴ Согласно этому протоколу, тест проводился 2 раза в день в 3 повторностях в каждой постановке в течение 20 дней (n = 120 на образец) с использованием ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина). Калибровка метода производилась в первой постановке в день 1. Были получены следующие результаты:

Среднее значение (нг/мл)	Внутри серии (КВ, %)	Между сериями (КВ, %)	Общий (КВ, %)
0,21	3,07	2,15	5,64
0,3	2,28	2,01	4,28
0,36	1,88	1,61	4,53
0,54	2,39	1,71	3,81
1,09	1,97	1,26	3,49
2,08	1,55	1,29	2,63
4,61	1,22	0,93	2,14
8,63	1,15	1,37	2,14
77,82	2,81	1,85	4,64

Результаты теста, полученные в отдельной лаборатории, могут отличаться от предоставленных данных.

Точность

Исследование с целью сравнения проводили с 623 образцами. Общее совпадение между тестами B-R-A-H-M-S PCT sensitive KRYPTOR и Atellica IM BRAHMS PCT находилось в диапазоне от 97,0 % (доверительный интервал 95 %: 95,3–98,0 %) до 98,7 % (доверительный интервал 95 %: 97,5–99,4 %).

Результаты PCT при дискриминационном уровне 0,10 нг/мл

		B·R·A·H·M·S PCT sensitive KRYPTOR		
		> 0,10 нг/мл	≤ 0,10 нг/мл	Всего
Atellica IM BRAHMS PCT	> 0,10 нг/мл	539	4	543
	≤ 0,10 нг/мл	4	76	80
	Всего	543	80	623

% совпадения для положительных результатов = 99,3 %; доверительный интервал 95 %: 98,1–99,7 %
 % совпадения для отрицательных результатов = 95,0 %; доверительный интервал 95 %: 87,8–98,0 %
 Общий % совпадения = 98,7 %; доверительный интервал 95 %: 97,5–99,4 %

Результаты PCT при дискриминационном уровне 0,25 нг/мл

		B·R·A·H·M·S PCT sensitive KRYPTOR		
		> 0,25 нг/мл	≤ 0,25 нг/мл	Всего
Atellica IM BRAHMS PCT	> 0,25 нг/мл	488	7	495
	≤ 0,25 нг/мл	5	123	128
	Всего	493	130	623

% совпадения для положительных результатов = 99,0 %; доверительный интервал 95 %: 97,7–99,6 %
 % совпадения для отрицательных результатов = 94,6 %; доверительный интервал 95 %: 89,3–97,4 %
 Общий % совпадения = 98,1 %; доверительный интервал 95 %: 96,7–98,9 %

Результаты PCT при дискриминационном уровне 0,50 нг/мл

		B·R·A·H·M·S PCT sensitive KRYPTOR		
		> 0,50 нг/мл	≤ 0,50 нг/мл	Всего
Atellica IM BRAHMS PCT	> 0,50 нг/мл	414	5	419
	≤ 0,50 нг/мл	14	109	204
	Всего	428	195	623

% совпадения для положительных результатов = 96,7 %; доверительный интервал 95 %: 94,6–98,0 %
 % совпадения для отрицательных результатов = 97,4 %; доверительный интервал 95 %: 94,1–98,8 %
 Общий % совпадения = 97,0 %; доверительный интервал 95 %: 95,3–98,0 %

Результаты PCT при дискриминационном уровне 2,0 нг/мл

		B·R·A·H·M·S PCT sensitive KRYPTOR		
		> 2,0 нг/мл	≤ 2,0 нг/мл	Всего
Atellica IM BRAHMS PCT	> 2,0 нг/мл	279	8	287
	≤ 2,0 нг/мл	8	328	336
	Всего	287	336	623

% совпадения для положительных результатов = 97,2 %; доверительный интервал 95 %: 94,6–98,6 %
 % совпадения для отрицательных результатов = 97,6 %; доверительный интервал 95 %: 95,4–98,8 %
 Общий % совпадения = 97,4 %; доверительный интервал 95 %: 95,9–98,4 %

Сводные данные для всех образцов (N = 623), Atellica IM BRAHMS PCT sensitive Kryptor

Atellica IM BRAHMS PCT (нг/мл)	BRAHMS sensitive KRYPTOR (нг/мл)					Всего
	≤ 0,10	> 0,10–≤ 0,25	> 0,25–≤ 0,50	> 0,50–≤ 2,0	> 2,0	
≤ 0,10	76	4	0	0	0	80
> 0,10–≤ 0,25	4	39	7	0	0	50
> 0,25–≤ 0,50	0	5	55	5	0	65
> 0,50–≤ 2,0	0	0	14	119	8	141
> 2,0	0	0	0	8	279	287
Всего	80	48	76	132	287	623

Степень совпадения анализов может меняться в зависимости от дизайна исследования, сравнительного теста и используемой выборки образцов. Результаты теста, полученные в отдельной лаборатории, могут отличаться от предоставленных данных.

Сравнение методов

Для 212 образцов в диапазоне 0,02–48,75 нг/мл соотношение между тестами ADVIA Centaur CP PCT (Реагент для определения прокальцитонина) и Atellica IM PCT описывалось с помощью следующего уравнения:

ADVIA Centaur CP PCT (Реагент для определения прокальцитонина) = 0,93 (Atellica IM PCT) – 0,01 нг/мл

Коэффициент корреляции (r) = 1,00

Для 522 образцов в диапазоне 0,06–49,20 нг/мл соотношение между тестами ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) и BRAHMS PCT sensitive Kryptor описывалось с помощью следующего уравнения:

ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) = 1,04 (BRAHMS PCT sensitive Kryptor) – 0,07 нг/мл

Коэффициент корреляции (r) = 0,98

Интерференция

Тестирование на интерферирующие вещества было проведено в анализаторе Atellica IM согласно протоколу CLSI EP07-A2.⁵⁵

Тест разработан таким образом, чтобы интерференция со стороны указанных ниже веществ составляла ≤ 10 %. Интерференция (систематическая ошибка) — это разница в результатах между контрольным образцом (без интерферирующего вещества) и анализируемым образцом (содержит интерферирующее вещество), выраженная в процентах.

Потенциальная интерференция со стороны следующих веществ была проверена посредством добавления этих веществ в пулы сыворотки, содержащие PCT в диапазоне 0,32–2,59 нг/мл.

Вещество	Анализируемая концентрация вещества	Концентрация аналита (нг/мл)	Систематическая ошибка (%)
Холестерол	400 мг/дл	0,33	-0,9
	400 мг/дл	1,60	-1,2
Флуоресцеин	0,10 мкг/мл	0,32	-6,2
	0,10 мкг/мл	1,57	-5,8
Иммуноглобулин человека	3,6 г/дл	0,36	-7,7
	3,6 г/дл	1,74	-7,2
Общий белок (низк.)	3,5 г/дл	0,84	4,6
	3,5 г/дл	2,59	2,2
Общий белок (выс.)	12,0 г/дл	0,65	-7,2
	12,0 г/дл	2,24	-7,2
Ацетаминофен	20 мг/дл	0,44	-3,2
	20 мг/дл	1,74	-2,1
Ацетилсалициловая кислота	100 мг/дл	0,44	-2,2
	100 мг/дл	1,74	-2,8
Алкоголь	405 мг/дл	0,53	-1,4
	405 мг/дл	1,94	1,5
Азитромицин	1,17 мг/дл	0,44	-3,7
	1,17 мг/дл	1,74	-0,7
Кофеин	6 мг/дл	0,53	0,1
	6 мг/дл	1,94	0,8
Целекоксиб	24 мг/дл	0,44	0,2
	24 мг/дл	1,74	1,0
Цетиризина HCl	0,36 мг/дл	0,50	2,6
	0,36 мг/дл	1,94	0,7
Декстрометорфан	0,14 мг/дл	0,52	0,8
	0,14 мг/дл	1,96	0,7
Доксициклин	5 мг/дл	0,42	2,2
	5 мг/дл	1,63	-1,2
Эпинефрин	1,79 мг/дл	0,53	0,4
	1,79 мг/дл	1,94	2,9
Фентанил	1,0 мг/дл	0,49	-2,0
	1,0 мг/дл	1,85	-0,3
Ибупрофен	50 мг/дл	0,44	7,3
	50 мг/дл	1,75	1,9

Вещество	Анализируемая концентрация вещества	Концентрация аналита (нг/мл)	Систематическая ошибка (%)
Левифлоксацин	1,75 мг/дл	0,51	0,8
	1,75 мг/дл	1,93	0,1
Лоратадин	0,03 мг/дл	0,50	2,9
	0,03 мг/дл	1,91	1,0
Никотин	0,10 мг/дл	0,49	1,2
	0,10 мг/дл	1,85	0,7
Оксиметазолина HCl	0,01 мг/дл	0,52	-0,4
	0,01 мг/дл	1,99	-0,3
Фенилэфрин	0,02 мг/дл	0,50	-0,3
	0,02 мг/дл	1,92	-0,8
Преднизолон	0,30 мг/дл	0,53	-1,6
	0,30 мг/дл	1,94	0,0
Сальметерол	0,006 мг/дл	0,50	3,5
	0,006 мг/дл	1,92	0,9
Тиотропиум	0,0022 мг/дл	0,53	-6,1
	0,0022 мг/дл	1,96	-1,1

Следующие образцы сыворотки ...	Демонстрируют изменение результатов на $\leq 10\%$...
Гемолиз	До 500 мг/дл гемоглобина
Липемия	До 1000 мг/дл триглицеридов
Иктеричность	До 40 мг/дл связанного билирубина
Иктеричность	До 40 мг/дл свободного билирубина
Протеинемия	От 3,5 г/дл белка

Образцы сыворотки, содержащие ...	Демонстрируют изменение результатов на $\leq 10\%$...
Биотин	До 500 нг/мл
Холестерол	До 400 мг/дл
Флуоресцеин	От 0,1 мкг/мл
Иммуноглобулин человека	От 3,6 г/дл

Эффект высокой дозы (Hook Effect)

Для образцов с высоким уровнем прокальцитонина может наблюдаться парадоксальное снижение количества относительных световых единиц (эффект высокой дозы (Hook Effect)). В данном тесте для концентрации прокальцитонина 2000 нг/мл результат будет выше 75,00 нг/мл.

Стандартизация

Международный референтный препарат прокальцитонина недоступен. Тест ADVIA Centaur PCT (Реагент для определения прокальцитонина) стандартизирован с использованием в качестве основного стандарта референтного препарата антигена. Этот наивысший доступный стандарт определен BRAHMS с помощью следующего:

- Последовательность N-терминальных аминокислот (метод Эдмана)
- Массовый анализ

Стандартизация теста проверена с помощью регрессионного анализа прокальцитонин-положительной популяции пациентов.

Техническая поддержка

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

siemens.com/healthcare

Список литературы

1. Krueger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med*. 2012; 6(2):203–214.
2. Meisner M, ISBN: 978-3-8374-1241-3 UNI-MED-SCIENCE, 2010. Procalcitonin-Biochemistry and Clinical Diagnosis.
3. Meisner M, et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med*. 1998; 24(7):680–684.
4. Chiesa C, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998; 26(3):664–672.
5. Reith HB, et al. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg*. 1998; 15(3):260–265.
6. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29(7):1303–1310.
7. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2000;26(1):S64–74.
8. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17;348(16):1546–54.
9. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341(8844):515–518.
10. Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections: hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005; 135(31-32):451–460.
11. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomized, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004; 363(9409):600–607.
12. Yu DT, Black E, Sands KE, et al; Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. Severe sepsis: variation in resource and therapeutic modality use among academic centers. *Crit Care*. 2003;7(3):R24–R34.
13. Snider RH, Nylen ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Invest Med*. 1997;45(9):552–560.
14. BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR assay instruction manual (version 2.0us).

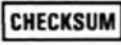
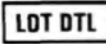
15. Morgenthaler NG, Struck J, et al. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab*. 2002; 48(5-6):263–270.
16. Muller B, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000; 28(4):977–983.
17. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):396-402.
18. Luyt CE, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(1):48–53.
19. Brunkhorst FM, et al. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*. 1998; 24(8):888–889.
20. BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR assay instruction manual (version 16.0us).
21. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline - Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document H18-A3.
22. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992; 101(6):1644–1655.
23. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin MONitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med*. 2017; 45(5):781–789.
24. Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, et al. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients. *Crit Care*. 2013; 17(3):R115.
25. Schuetz P, Raad I, Amin DN. Using procalcitonin-guided algorithms to improve antimicrobial therapy in ICU patients with respiratory infections and sepsis. *Curr Opin Crit Care*. 2013; 19(5):453–460.
26. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem*. 1988;34:27–33.
27. Inloes R, Clark, D and Drobnies A: Interference of fluorescein, used in retinal angiography with certain clinical laboratory tests. *Clin Chem* 1987, 33:2126–2127.
28. Fluorescein Novartis 500mg/5mL (fluorescein sodium) [product information]. North Ryde, NSW: Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited; 2012.
29. Rubin DB., Wiley New York 1987. Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys.
30. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 302(10):1059–1066.
31. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174(1):84–93.
32. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007; 131(1):9–19.
33. Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med*. 2008; 168(18):2000–2007.
34. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J*. 2010; 36(3):601–607.

35. Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission--a randomized trial. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15(5):481–487.
36. Long W, Deng X, Zhang Y, et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2011; 16(5): 819–824.
37. Branche AR, Walsh EE, Vargas R, et al. Serum Procalcitonin Measurement and Viral Testing to Guide Antibiotic Use for Respiratory Infections in Hospitalized Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Infect Dis*. 2015; 212(11):1692–1700.
38. Verduri A, Luppi F, D'Amico R, et al. Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial. *PLoS One*. 2015; 10(3):e0118241.
39. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, et al. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11:1381–1389.
40. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375(9713):463–474.
41. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Resp Crit Care Med*. 2008;177(5):498–505.
42. Schroeder S, Hochreiter M, Kohler T, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg*. 2009; 394(2):221–226.
43. Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in surgical intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care*. 2009; 13(3):R83.
44. Long W, Deng XQ, Tang JG, et al. The value of serum procalcitonin in treatment of community acquired pneumonia in outpatient. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi [Chinese journal of internal medicine]*. 2009; 48(3):216–219
45. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16:819–827.
46. Annane D, Maxime V, Faller JP, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with nonmicrobiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2013; 3(2):e002186.
47. Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 76(3):266–271.
48. Najafi A, Khodadadian A, Sanatkar M, et al. The Comparison of Procalcitonin Guidance Administer Antibiotics with Empiric Antibiotic Therapy in Critically Ill Patients Admitted in Intensive Care Unit. *Acta Med Iran*. 2015; 53(9):562–567.
49. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(10):1102–1110.
50. Layios N, Lambermont B, Canivet JL, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2012; 40(8): 2304–2309.
51. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J*. 2009; 34(6):1364–1375.

52. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. CLSI Document EP17-A.
53. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013. CLSI Document EP09-A3.
54. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document EP5-A2.
55. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. CLSI Document EP07-A2.

Описание символов

На этикетку изделия могут наноситься следующие символы:

Символ	Описание	Символ	Описание
	Средство медицинского назначения для диагностики <i>in vitro</i>		Номер по каталогу
	Официальный производитель		Уполномоченный представитель в Европейском Союзе
	Маркировка CE		Маркировка CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Ознакомьтесь с инструкциями по эксплуатации		Биологическая опасность
	Замораживать запрещено (> 0 °C)		Температурные ограничения
	Нижняя температурная граница		Верхняя температурная граница
	Не допускать попадания солнечных лучей и воздействия тепла		Верх
	Срок годности		Содержит количество, достаточное для (n) тестов
	Код партии		Упаковку реагентов необходимо сильно встряхнуть. Для получения подробной информации см. Подготовка реагентов в инструкциях к анализу ADVIA Centaur.
YYYY-MM-DD	Формат даты (год-месяц-день)	Rev.	Редакция
	Определение эталонной кривой		Переменный шестнадцатеричный код, подтверждающий действительность введенных значений определения эталонной кривой и калибратора.
	Подробная информация о партии		Зеленая точка
	Перерабатываемое		Отпечатано соевыми чернилами
RxOnly	По рецепту врача (только США)		

Товарные знаки

ADVIA Centaur и ReadyPack являются товарными знаками компании Siemens Healthcare Diagnostics.

Реагент разработан совместно с B·R·A·H·M·S.

B·R·A·H·M·S PCT является зарегистрированным товарным знаком компании Thermo Fisher Scientific Inc. и ее дочерних компаний.

KRYPTOR является товарным знаком компании CIS bio international, лицензированным для использования B·R·A·H·M·S как подразделением Thermo Fisher Scientific.

Все остальные товарные знаки и торговые марки являются собственностью их владельцев.

© Siemens Healthcare Diagnostics, 2018. Все права защищены.

Дополнение к Инструкции по применению медицинского изделия

Набор реагентов для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur® BRAHMS Procalcitonin (ADVIA Centaur® BRAHMS PCT)) на анализаторах иммунохемилюминесцентных серии ADVIA Centaur

Наименование медицинского изделия

Набор реагентов для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur® BRAHMS Procalcitonin (ADVIA Centaur® BRAHMS PCT)) на анализаторах иммунохемилюминесцентных серии ADVIA Centaur:

1. Основной реагент ADVIA Centaur BRAHMS PCT ReadyPack – 1 шт;
 - Лайт-реагент (Lite), 5,0 мл;
 - Реагент твердой фазы, 10,0 мл.
2. Дополнительный реагент ADVIA Centaur BRAHMS PCT ANC ReadyPack, 5,0 мл – 1 шт;
3. Лиофилизированный калибратор с высокой концентрацией PCT CAL H, 2,0 мл - 1 флакон;
4. Лиофилизированный калибратор с низкой концентрацией PCT CAL L, 2,0 мл - 1 флакон;
5. Этикетки со штрих-кодами для калибраторов;
6. Карты значений калибратора ADVIA Centaur BRAHMS PCT;
7. Карта эталонной кривой ADVIA Centaur BRAHMS PCT.

Область применения медицинского изделия

Клиническая лабораторная диагностика.

Показания и противопоказания к применению медицинского изделия

Не применимо для данного медицинского изделия.

Возможные побочные действия при использовании медицинского изделия

Не применимо для данного медицинского изделия.

Информация о потенциальных потребителях медицинского изделия, конкретные требования к профессиональному уровню потенциальных пользователей

Медицинское изделие должно использоваться только квалифицированным, обученным (в области клинической лабораторной диагностики) персоналом (врачом, фельдшером-лаборантом).

Сведения о производителе (изготовителе)/разработчике медицинского изделия, месте (местах) производства медицинского изделия

Сведения о производителе (изготовителе)/разработчике медицинского изделия

Наименование

«Сименс Хелскеа Диагностикс Инк.» (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.)

Адрес места нахождения

511 Benedict Avenue Tarrytown, NY, 10591, United States (США)

Телефон: +1-914-631-8000

www.siemens.com/healthineers

Сведения о месте (местах) производства медицинского изделия

Наименование

«Сименс Хелскеа Диагностикс Инк.» (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.)

Адрес места нахождения

333 Coney Street East Walpole, MA, 02032, United States (США)

Условия использования, хранения и транспортировки

Следует осуществлять хранение в соответствии с местными нормами. Хранить материал следует в оригинальном контейнере, защищенном от попадания прямых солнечных лучей, в сухом, прохладном месте с хорошей вентиляцией, вдали от несовместимых материалов, а также вдали от пищевых продуктов. До начала использования материала контейнеры должны быть плотно и герметично закрыты. Открытые контейнеры должны быть вновь герметично закрыты и храниться в вертикальном положении для предотвращения возможности утечек. Не хранить материал в контейнерах без маркировки. Использовать соответствующие меры для предотвращения загрязнения окружающей среды.

Транспортировка

При условии транспортировки при 2-8°C, невскрытые реагенты должны сохранять стабильность до истечения срока годности, напечатанного на этикетке продукта.

Описание метода стерилизации

Не применимо для данного медицинского изделия.

Требования к техническому обслуживанию и ремонту медицинского изделия

Не применимо для данного медицинского изделия.

Порядок и условия утилизации или уничтожения медицинского изделия

По мере возможности следует избегать или минимизировать образование отходов. Процесс утилизации продукта, решений и побочных продуктов должен всегда соответствовать требованиям по охране окружающей среды и законодательства в области удаления отходов, а также требованиям местных органов власти. Утилизация излишков и не подлежащих утилизации продуктов через подрядчика, обладающего лицензией на удаление отходов. Запрещено утилизировать необработанные отходы в канализацию, если это полностью не соответствует требованиям уполномоченных органов. Упаковочные расходы подлежат переработке. Мусоросжигание или захоронение отходов допускается только в том случае, если переработка не является практически возможной. Этот материал и относящийся к нему контейнер подлежат безопасной утилизации. Пустые контейнеры или вкладыши могут содержать остатки продукта. Избегать рассредоточения пролитого вещества, а также его попадания в почву, водопровод, системы дренажа и канализации.

Отходы, образующиеся при/после использования медицинского изделия, необходимо классифицировать и уничтожать (утилизировать) как медицинские эпидемиологически опасные отходы в соответствии в действующим законодательством.

Гарантийные обязательства

Производитель гарантирует стабильность медицинского изделия до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции.

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.

Рекламации

По вопросам качества продукции обращаться:

ООО «Сименс Здравоохранение»

115093, г. Москва, ул. Дубининская, д.96,

Телефон: +7 (495) 737-12-52

Электронная почта: hdx.ru@siemens.com



Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591
USA
siemens.com/healthineers

Штаб-квартира Siemens Healthineers
Siemens Healthcare GmbH
Henkestr. 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens.com/healthineers

B · R · A · H · M · S
PCT

8 апреля 2021 г

По месту требования

Настоящим удостоверяется, что прилагаемый документ является Инструкцией по применению с дополнением для Российской Федерации для

Набор реагентов для определения прокальцитонина (ADVIA Centaur® BRAHMS Procalcitonin (ADVIA Centaur® BRAHMS PCT)) на анализаторах иммунохемилюминесцентных серии ADVIA Centaur

От имени и по поручению
«Сименс Хелскеа Диагностикс Инк.»
(Siemens Healthcare Diagnostics Inc.)

/Штамп/
«Сименс Хелскеа Диагностикс Инк.»
(Siemens Healthcare Diagnostics Inc.)
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591 USA (США)

/Подпись/
Идрисса Спаркс-Тиллман
Старший руководитель по вопросам
нормативного регулирования

/Штамп/
Тэмми Кейс
НОТАРИУС, ШТАТ НЬЮ-ЙОРК
Лицензия № 01CA6384044
Получила лицензию на осуществление
нотариальной деятельности на территории округа
Вестчестер
Срок моих полномочий истекает 03.12.2022 г

/Подпись/
Нотариус
Штат Нью-Йорк
Округ Вестчестер

Без ограничений
«Сименс Хелскеа Диагностикс Инк.»
(Siemens Healthcare Diagnostics Inc.)

511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591

914-631-8000
www.siemens.com/diagnostics

Перевод данного текста выполнен переводчиком Бушенковым Иваном Витальевичем.

буш

Российская Федерация
Город Москва

Четырнадцатого июля две тысячи двадцать первого года

Я, Корсик Мария Александровна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика, Бушенкова Ивана Витальевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2139-н/77-2021-

21-100

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



М. А. Корсик

М. А. Корсик

Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 82 лист(а)(ов)

М. А. Корсик

Нотариус

