

Berichrom® Antithrombin III (A)/ Берихром Антитромбин III Berichrom AT III

С€0197

В строке редакции указывается обновление до предыдущей версии.

Назначение

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

Резюме и разъяснение

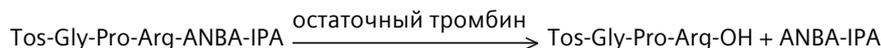
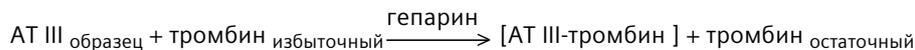
Антитромбин (АТ) — это естественный антикоагулянт, циркулирующий в плазме в концентрации от 112 до 140 мг/л, период полувыведения которого составляет от 2 до 3 дн. Этот ингибитор сериновой протеазы (серпин) необратимо ингибирует не только тромбин и Фактор Ха, но и Фактор IXa, Фактор XIa, Фактор XIIa, калликреин и плазмин^{1,2}. Ингибирование тромбина и фактора Фактор Ха АТ ускоряется примерно тысячекратно в присутствии гепарансульфата (*in vivo*) или гепарина.

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

АТ синтезируется в печени; приобретенный дефицит АТ развивается вследствие сокращения выработки, повышения потребления белка или потери белка на фоне таких состояний, как ДВС (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), сепсис, немедленные гемолитические реакции при переливании, повышенная потеря белка при нефротическом синдроме, тромботическая микроангиопатия, злокачественные заболевания, острые тромботические эпизоды и терапия с применением аспарагиназы. Приобретенный дефицит АТ связан с гиперкоагуляционными или истощающими состояниями^{1,2}. Для проведения диагностики у пациентов с тромбофилией, у которых предполагается наличие наследственного или приобретенного дефицита АТ, рекомендуется выполнять анализ хромогенной активности, например Berichrom AT III³⁻⁵.

Принципы выполнения процедуры

Антитромбин III в образце преобразуется с помощью гепарина в прямой ингибитор и деактивирует имеющийся тромбин. Остаточное содержание тромбина определяется с помощью кинетического теста, который измеряет увеличение коэффициента поглощения при 405 нм в соответствии со следующей реакцией:



Изменение коэффициента поглощения обратно пропорционально активности антитромбина III в образце.

Реагенты

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

Реагент	Описание	Хранение	Стабильность
Берихром Антитромбин III Berichrom [AT III]			
REAGENT THR	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • Тромбин, бычий • Гепарин натрия, свиной • Апротинин 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: восстановленный, 2 нед. ^a ; –20 °C: восстановленный, 3 мес. ^a
SUBSTRATE	Лиофилизированный реагент, содержащий: <ul style="list-style-type: none"> • Tos-Gly-Pro-Arg-ANBA-IPA (восстановленный: 4 ммоль/л^b) 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: восстановленный, 6 нед. ^a ; –20 °C: восстановленный, 6 мес. ^a
REAGENT THR DILUENT	Готовая к использованию жидкость, содержащая: <ul style="list-style-type: none"> • TRIS/HCl (100 ммоль/л) • NaCl (8,7 г/л) • Консервант: <ul style="list-style-type: none"> • азид натрия (< 1 г/л) 	2–8 °C При хранении в нераспечатанном виде может использоваться до истечения срока годности, указанного на этикетке.	2–8 °C: сразу после вскрытия, 6 мес. ^a

^a закрытый исходный флакон

^b концентрация в рабочем растворе

Восстановленный **REAGENT THR** можно замораживать и размораживать в оригинальном флаконе до пяти раз.

Восстановленный **SUBSTRATE** можно замораживать и размораживать в оригинальном флаконе до десяти раз.

Не превышайте период стабильности, указанный в таблице.

Стабильность в анализаторе

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

Предупреждения и меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*.

Только для профессионального использования сотрудниками лаборатории.

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

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

Berichrom **AT III** **REAGENT THR**

Опасный ингредиент: Тромбин, бычий (0,233 % [масс./масс.]).

Может вызвать аллергическую реакцию.

Осторожно!

Berichrom **AT III** **REAGENT THR**

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

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

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

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

Подготовка реагентов

REAGENT THR: Перед использованием восстановите с количеством **REAGENT THR DILUENT**, указанным на этикетке, и инкубируйте в течение 30 мин. при температуре от 15 до 25 °C.

Чтобы обеспечить гомогенность реагента, после восстановления и непосредственно перед использованием аккуратно смешайте растворенные реагенты.

SUBSTRATE: Разведите содержимое флакона дистиллированной или деионизированной водой в объеме, указанном на этикетке флакона.

Примечание: Убедитесь, что **SUBSTRATE** полностью растворился.

Забор образца и обращение с ним

Забор образца

Для получения плазмы осторожно смешайте 1 часть раствора цитрата натрия (0,11 моль/л или 3,2 %) с 9 частями венозной крови, не допуская образования пены. Можно использовать систему с вакуумной пробиркой или шприц. Дополнительную информацию см. в документе CLSI H21-A5⁶.

Центрифугируйте немедленно на скорости не менее 1 500 × g в течение ≥ 15 мин.

Хранение образца

Стабильность образцов:

-20 °C	1 мес.
2 до 8 °C	2 дн.
15 до 25 °C	4 ч.

Плазма, которая хранится при температуре –20 °С, должна быть разморожена в течение 10 мин. при температуре 37 °С, после чего тест должен быть выполнен в течение 2 ч.

Повторно не замораживать.

Использовать плазму неразбавленной.

Процедура

Предоставленные материалы

REF	Содержание		
OWWR17	Берихром Антитромбин III Berichrom AT III		
	Тромбиновый реагент Berichrom AT III REAGENT THR	6 × →	5 мл
	Субстратный реагент Berichrom AT III SUBSTRATE	3 × →	3 мл
	Буферный раствор Berichrom AT III REAGENT THR DILUENT	1 ×	30 мл
OWWR15	Берихром Антитромбин III Berichrom AT III		
	Тромбиновый реагент Berichrom AT III REAGENT THR	6 × →	15 мл
	Субстратный реагент Berichrom AT III SUBSTRATE	6 × →	3 мл
	Буферный раствор Berichrom AT III REAGENT THR DILUENT	1 ×	100 мл

Необходимые материалы, не входящие в комплект поставки

Артикул	Описание
REF ORKL17	STANDARD PLASMA , Стандартная человеческая плазма
REF ORKE41	CONTROL N , Контрольная плазма, Норма
REF OUPZ17	CONTROL P , Контрольная плазма, Патология
REF OQAA33	IMIDAZOLE BUFFER , Имидазоловый буфер, или
REF B4234-25	OV BUFFER , Вероналовый Буфер Оурена Дейд, или
REF B4265	CA SYSTEM BUFFER , Dade® CA System Buffer, или
–	Изотонический физиологический раствор
–	Дистиллированная или деионизированная вода без консервантов
Анализаторы гемостаза ^c , например:	<ul style="list-style-type: none"> • Система Atellica® COAG 360 • Система BCS® XP • Система серии SYSMEX CA-500/CA-600 • Система SYSMEX CA-1500 • Система SYSMEX CS-2000i/CS-2100i • Система SYSMEX CS-2500 • Система SYSMEX CS-5100

^c Доступность анализаторов зависит от страны.

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

Процедура анализа

Система пипетирования (пример)

Цитратная плазма	10 мкл
REAGENT THR	600 мкл
	Хорошо перемешайте. Инкубировать при 37 °C в течение 3 мин.
SUBSTRATE	100 мкл
	Определите $\Delta A_{405 \text{ нм}}$ / мин.

Оценка

Анализ производится автоматически в анализаторе гемостаза.

Расчет стандартной кривой

Нормированная кривая рассчитывается на основе автоматического определения различных степеней разведения эталона плазмы **STANDARD PLASMA**. Нормированную кривую нужно рассчитать заново, если в используемый инструмент внесены изменения, сменилась используемая партия Berichrom **AT III** (A) или изменились условия выполнения анализа.

Внутренний контроль качества

Нормальный диапазон: **CONTROL N**

Патологический диапазон: **CONTROL P**

Материал контроля качества двух уровней (нормальный и патологический диапазон) необходимо анализировать в начале серии тестов, при каждой калибровке, при смене флаконов с реагентами и как минимум каждые восемь часов каждый день, когда выполняются анализы. В каждой лаборатории должен быть принят свой собственный диапазон контроля качества либо на основе целевых значений и диапазонов, предлагаемых производителем контрольных материалов, либо на основе контрольных значений, полученных в лаборатории. Если измеренное значение контрольного материала выходит за пределы заданного диапазона, нужно проверить реагенты, нормированную кривую и анализатор гемостаза. Не создавайте отчет с результатами анализа пациента, пока проблема не выяснена, не устранена и не зарегистрирована.

Ограничения

Применение терапевтических доз гирудина или других прямых ингибиторов тромбина приведет к ошибочно повышенной активности антитромбина III.

Некоторые очень редкие генетические разновидности с пониженной функциональной активностью, например, антитромбин III Basel, могут выдавать результаты, которые находятся в референтном диапазоне.

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

Результаты этого анализа всегда следует интерпретировать, принимая во внимание анамнез пациента, клиническую картину и другие объективные данные.

Ожидаемые значения

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

	n	% Стандартный интервал		
		Медиана [% от нормы]	2,5 Перцентиль [% от нормы] ^d	97,5 Перцентиль [% от нормы] ^d
Система BCS®/Система BCS® XP	309	–	79,4	112

^d Для взрослых

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

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

Рабочие характеристики

Диапазон измерения

Диапазон измерений зависит от отдельного применения анализов в зависимости от условий, связанных с прибором. Данные по производительности для конкретного применения приводятся в соответствующем справочном руководстве к прибору.

Специфичность

Входящий в состав тромбинового реагента аprotинин блокирует активность любых присутствующих в образце⁷ плазминов.

Интерференцию кофактора гепарина II можно не учитывать, так как бычий тромбин используется для проведения анализа⁸.

Контрацептивы, применяемые в рамках гормонозаместительной терапии, могут снижать концентрацию АТ в плазме на 10 %⁹.

Пероральная антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К, например варфарином или кумарином, может приводить к повышению активности АТ¹⁰.

Чувствительность

Предел количественного определения (ПКО) анализа Антитромбин III/Berichrom **АТ III** зависит от прибора, на котором выполняется анализ, и был определен как 2,6–9,4 % от нормы.

Точность

Прецизионность анализа Berichrom **АТ III** (А) рассчитывали с использованием **CONTROL N** и **CONTROL P** на системе SYSMEX CA - 1500 в течение 5 дн. путем 8-кратного определения.

Коэффициент вариации в сериях составил 1,3 % и 2,7 % для **CONTROL N** и **CONTROL P** соответственно. День за днем он составлял 4,6 % и 7,6 % соответственно.

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

Оценка воспроизводимости проводилась Siemens Healthineers для Berichrom® Антитромбин III (А) на основе общедоступной информации о проверке квалификации в 2019 г. Общее медианное значение КВ % для воспроизводимости составило < 6 %, в том числе для факторов изменчивости, связанной с партией, прибором, лабораторией и оператором.

Сравнение методов

Регрессионный анализ результатов позволил получить следующие уравнения.

	n	Угловой коэффициент	Константа уравнения [% от нормы]	Коэффициент корреляции
Berichrom АТ III (A) с Berichrom АТ III (с ручным разведением) на Hitachi 717	111 ^e	0,98	- 3,7	0,99

^e диапазон: 25–150 % от нормы

Техническая помощь

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

siemens-healthineers.com

Текущая версия краткой инструкции

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

siemens-healthineers.com/rg

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

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

Источники

1. Maclean PS, Tait RC. Hereditary and acquired antithrombin deficiency: epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs*. 2007;67:1429-40.
2. Kottke-Marchant K, Duncan A. Antithrombin deficiency – issues in laboratory diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126:1326-36.
3. Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for antithrombin deficiency. *Am J Hematol*. 2010;85:947-50.
4. Luxembourg B, Delev D, Geisen C, et al. Molecular basis of antithrombin deficiency. *Thromb Haemost*. 2011;105:635-46.
5. Marlar RA, Gausman JN. Laboratory testing issues for protein C, protein S, and antithrombin. *Int J Lab Hematol*. 2014;36:289-95.
6. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline – Fifth Edition. CLSI document **H21-A5** [ISBN 1-56238-657-3]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
7. Wendel HP, Heller W, Gallimore MJ. Aprotinin in therapeutic doses inhibits chromogenic peptide substrate assays for protein C. *Thromb Res*. 1994;74:543-8.
8. Friberger P, Egberg N, Holmer E, et al. Antithrombin assay - the use of human or bovine thrombin and the observation of a „second“ heparin cofactor. *Thromb Res*. 1982; 25: 433-6.
9. Lichte A. Chapter 2.7.1 in: Bruhn HD, Schambeck C, Hach-Wunderle V, editors. *Hämostaseologie für die Praxis*. Schattauer GmbH; 2007
10. Thomas L., Chapter 16. in: *Clinical Laboratory Diagnostics (Labor und Diagnose)* [electronic Edition, mobile application form (app)]. TH Books; 2016.

Определение символов

На этикетку изделия могут быть нанесены следующие символы:

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

Правовая информация

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

SYSTEMEX является товарным знаком компании SYSTEMEX CORPORATION.

Все остальные товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

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

Siemens Healthineers Headquarters

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



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH

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