



## TIMPUL DE PROTROMBINĂ/ (PT/INR)

Testul i-STAT® PT/INR este o modalitate de determinare din probe de sânge integral a timpului de protrombină necesar pentru monitorizarea terapiei anticoagulantă orală (Coumadin sau warfarină). Testul determină timpul necesar pentru activarea completă a căii extrinseci a cascadei coagulării la inițierea (activarea) cu o tromboplastină.

În cadrul testului pentru timpul de protrombină, coagularea este inițiată prin amestecarea probei cu tromboplastină din țesut. În testele tradiționale pentru timpul de protrombină, activarea completă este indicată atunci când trombina activată convertește fibrinogenul în fibrină și cheagurile extinse sau localizate sunt detectate mecanic sau optic. Testul i-STAT PT/INR este similar, exceptând faptul că punctul final este indicat de conversia unui alt substrat al trombinei decât fibrinogenul. Un senzor electrochimic este utilizat pentru detectarea acestei conversii.

Substratul trombinei adăugat este H-D-fenilalanină-acid pipecolic-arginină-p-amino-p-metoxidifenilamină, care are structura:



Trombina clivează legătura amidică la capătul carboxi terminal al reziduurilor de arginină (marcat de cele două bare oblice), deoarece legătura este similară din punct de vedere structural cu legătura amidică clivată de trombină a fibrinogenului. Produsul de reacție dintre trombină și substrat este tripeptida inertă din punct de vedere electrochimic Fenilalanină - Acid pipecolic - Arginină și compusul electroactiv  $\text{NH}_3^+ \text{ - C}_6\text{H}_4 \text{ - NH - C}_6\text{H}_4 \text{ - OCH}_3$ . Formarea compusului electroactiv este detectată prin metoda amperometrică și se măsoară timpul de detecție.

Rezultatul testului pentru PT/INR este raportat ca raport normalizat internațional (INR) și, opțional, este exprimat în secunde. INR este metoda recomandată de raportare a rezultatelor pentru monitorizarea terapiei anticoagulante orale.<sup>1</sup> Timpul de protrombină i-STAT normal mediu (sec) și valoarea ISI sunt determinate conform recomandărilor WHO (OMS) într-un centru acreditat de CAP. Rezultatele pentru INR sunt calculate folosind următoarea ecuație:

$$\text{INR} = \frac{\left[ \text{Timpul de protrombină i-STAT al pacientului (sec)} \right]^{ISI}}{\left[ \text{Timpul de protrombină i-STAT normal mediu (sec)} \right]}$$

Unitățile de secunde afișate opțional indică timpi PT tradiționali pentru plasmă. Timpul raportat este calculat pe baza rezultatului PT/INR și ecuația de mai jos folosind o valoare ISI egală cu 1,05 și un timp PT pentru plasmă mediu normal tipic de 12,0 secunde.

$$\text{INR} = \frac{\left[ \text{Timpul de protrombină pentru plasmă al pacientului (sec)} \right]^{ISI}}{\left[ \text{Timpul de protrombină pentru plasmă normal mediu (sec)} \right]}$$

Dacă rezultatele nu corespund cu evaluarea clinică, proba pacientului trebuie recoltată și testată din nou folosind un alt cartuș.

## Utilizare preconizată

PT i-STAT, testul pentru timpul de protrombină, este util pentru monitorizarea pacienților cărora li se administrează terapie anticoagulantă orală, precum Coumadin sau warfarină.

## Conținut

Fiecare cartuș i-STAT PT/INR constă dintr-o cameră de recoltare a probelor, senzori pentru detectarea punctului final de coagulare și reactivi uscați necesari pentru a iniția și a permite coagularea. Componentele matriței inerte și reactivii sunt aplicați pe o porțiune a canalului senzorului și includ următoarele ingrediente reactive:

| Ingredient reactiv                    | Sursă biologică                 | Cantitate minimă |
|---------------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Tromboplastină din țesut recombinantă | Umană                           | 0,18 mg          |
| Heparinază I                          | <i>Flavobacterium heparinum</i> | 0,018 IU         |
| Substrat pentru trombină              | Nu este cazul                   | 0,4 μg           |

## Trasabilitate metrologică

Testul pentru timpul de protrombină (PT/INR) efectuat cu ajutorul sistemului i-STAT măsoară raportul normalizat internațional (fără dimensiune), exprimând intervalul de timp relativ necesar pentru activarea completă cu tromboplastină a cascadei coagulării în sânge integral capilar sau veno s pentru monitorizarea *in vitro* a terapiei anticoagulante orale (Coumadin sau warfarină). Valorile PT/INR atribuite controalelor i-STAT sunt trasabile la procedurile de măsurare de referință internațională ale World Health Organization (WHO) (Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)) și Preparatele de referință internațională recomandate de OMS.<sup>2</sup> Controalele sistemului i-STAT sunt validate pentru utilizare numai împreună cu sistemul i-STAT și se poate ca valorile atribuite să nu fie comutabile alte metode. Informații suplimentare despre trasabilitatea metrologică sunt puse la dispoziție de Abbott Point of Care Inc.

## Valori preconizate

| Test/Abreviere                 | Unități | Interval clinic verificat |
|--------------------------------|---------|---------------------------|
| Timpul de protrombină/(PT/INR) | INR     | 0,9 - 6,0*                |

\*Caracteristicile de performanță ale măsurătorii i-STAT PT/INR nu au fost stabilite pentru valori INR peste 6,0.

## Caracteristici de performanță

Datele de performanță tipice rezumate mai jos au fost colectate în centre medicale de către cadre medicale instruite în utilizarea sistemului i-STAT și a metodelor comparative.

## Imprecizia

Au fost efectuate studii inițiale pentru colectarea datelor de imprecizie pentru probe de sânge integral venos și capilar. Datele de imprecizie pentru probe de sânge integral venos au fost colectate în duplicat la două centre medicale. Datele de imprecizie pentru probe de sânge integral capilar au fost colectate în duplicat la un singur centru medical folosind un singur ac pentru sânge capilar. Tabelul de mai jos rezumă aceste date.

| Date statistice | Centrul 1<br>(sânge venos) | Centrul 2<br>(sânge venos) | Centrul 3<br>(sânge capilar) |
|-----------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| n               | 181                        | 102                        | 33                           |
| Medie (INR)     | 2,6                        | 2,4                        | 2,5                          |
| %CV             | 4,7%                       | 4,0%                       | 4,6%                         |

Datele de imprecizie de mai jos pentru materialele de control cu plasmă liofilizată au fost colectate în cadrul studiilor desfășurate la un centru Abbott Point of Care și în cadrul unor studii clinice. SD și %CV sunt caracteristici performanței actuale. Fișele de atribuire a valorilor curente trebuie consultate pentru datele medii despre controalele cu plasmă aplicabile.

| Plasmă de control | Medie     | SD (DS) | %CV  |
|-------------------|-----------|---------|------|
| Nivelul 1         | 1,1 (INR) | 0,05    | 4,5% |
| Nivelul 2         | 2,5 (INR) | 0,17    | 6,9% |

### Intervalul de referință

Într-un studiu pentru determinarea intervalului de referință pentru PT/INR, s-au recoltat probe de sânge venos de la voluntari sănătoși în eprubete de plastic și sângele integral a fost analizat în sistemul i-STAT folosind un lot de cartușe. Probele de sânge capilar au fost obținute de la aceiași voluntari folosind Softclick Pro (setarea 3) și analizate cu același lot de cartușe. Intervalele de referință pentru INR în probele de sânge venos și capilar au fost determinate conform orientării CLSI C28-A2.<sup>3</sup> Datele sunt rezumate în tabelul de mai jos:

| Date statistice             | Sânge integral venos | Sânge integral capilar |
|-----------------------------|----------------------|------------------------|
| n                           | 120                  | 119                    |
| Medie (INR)                 | 1,0                  | 1,0                    |
| SD (DS)                     | 0,1                  | 0,1                    |
| Interval de referință (INR) | 0,8 - 1,2            | 0,8 - 1,2              |

Datorită mai multor variabile care pot afecta rezultatele PT/INR, fiecare laborator trebuie să stabilească propriul interval de referință.

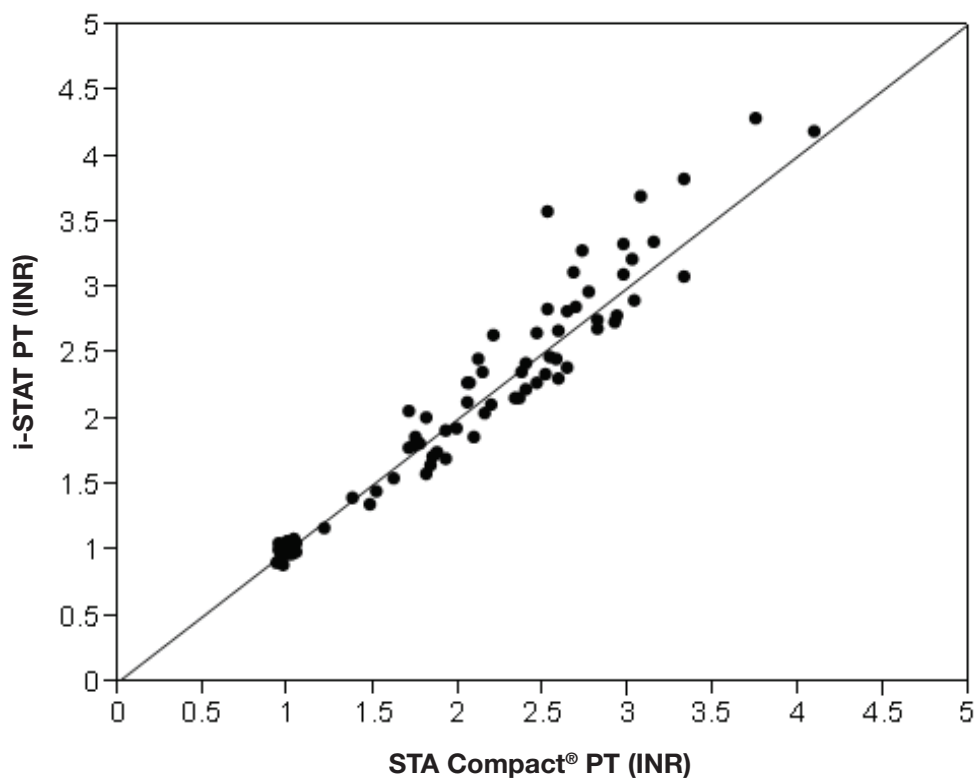
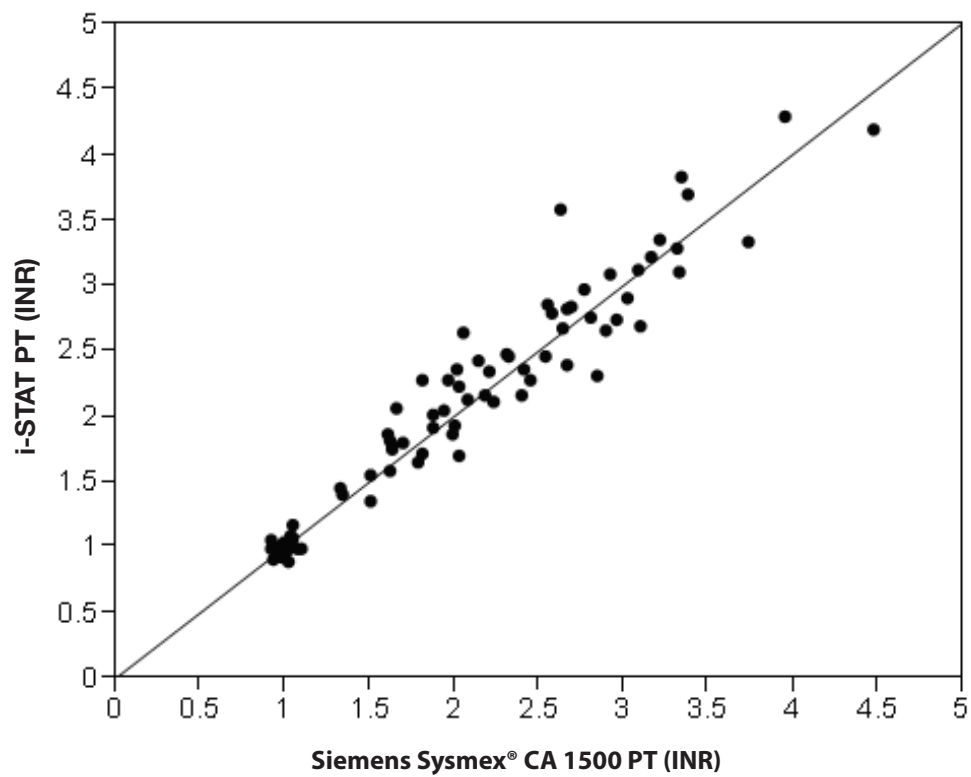
### Comparația metodelor

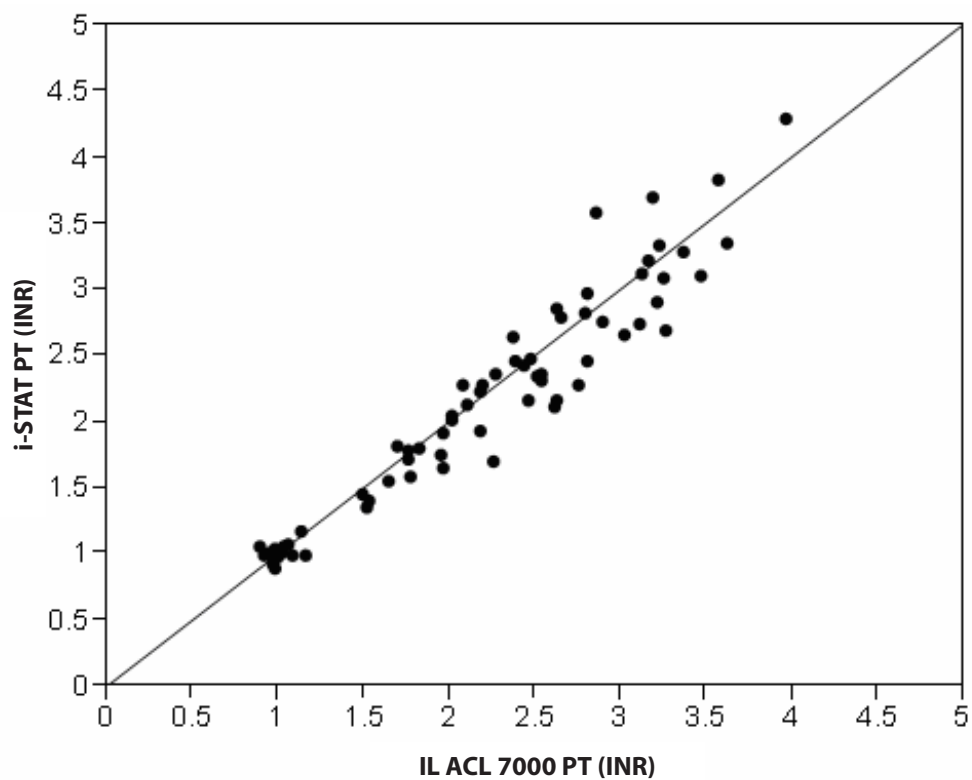
Datele pentru comparația metodelor au fost colectate la Hemostasis Reference Laboratory (Hamilton, Ontario, Canada). Au fost recoltate probe de sânge venos de la pacienți în ambulatoriu care urmau terapie anticoagulantă orală de rutină în eprubete de plastic și analizate în duplicat în sistemul i-STAT folosind mai multe loturi de cartușe; plasma din eprubetele cu anticoagulant pe bază de citrat a fost analizată în duplicat cu instrumente comparative folosind reactivi Dade® Innovin®, STA Neoplastine® CI Plus și HemosIL® RecombiPlasTin 2G®.

Analiza de regresie Deming<sup>4</sup> a fost efectuată pe primul duplicat al fiecărei probe. În tabelul de comparație a metodelor de mai jos,  $n$  este numărul de probe din setul de date,  $Sy.x$  este eroarea standard a estimării, iar  $r$  este coeficientul de corelație.

Comparațiile metodelor vor varia de la un centru la altul datorită diferențelor de manipulare a probelor, reactivilor și sistemelor de instrumente utilizate, și altor variabile specifice centrelor. Un studiu de corelație trebuie efectuat pentru a determina diferențele dintre măsurătoarea PT/INR i-STAT și alte metode utilizate.

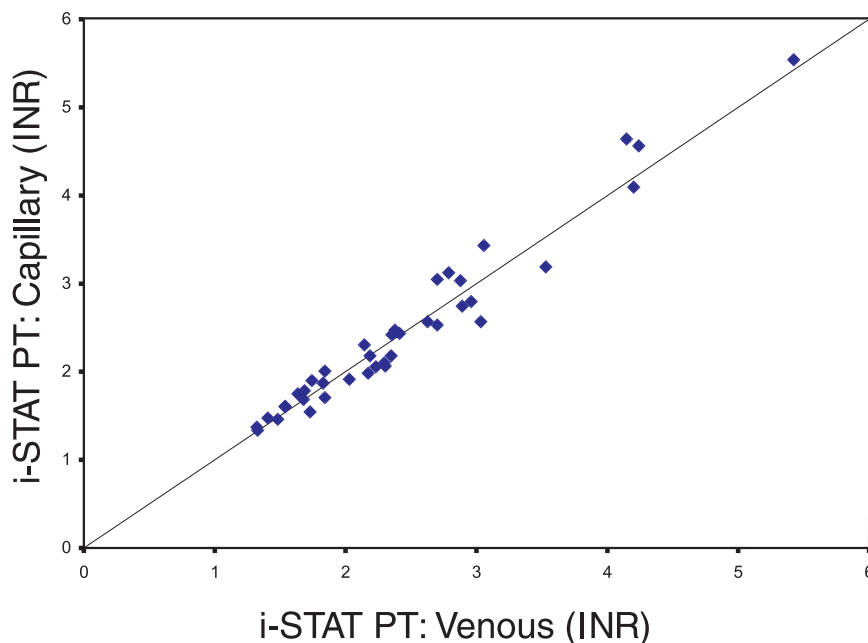
| Date statistice | i-STAT vs. Siemens Sysmex® CA-1500 și reactiv Dade® Innovin® | i-STAT vs. STA Compact® și reactiv Neoplastine® CI Plus | i-STAT vs. IL ACL 7000 și reactiv HemosIL® RecombiPlasTin 2G® |
|-----------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| n               | 78                                                           | 78                                                      | 69                                                            |
| Medie (INR)     | 2,1                                                          | 2,1                                                     | 2,2                                                           |
| Interval (INR)  | 0,9 - 4,5                                                    | 0,9 - 4,1                                               | 0,9 - 4,0                                                     |
| Sx (INR)        | 0,843                                                        | 0,772                                                   | 0,840                                                         |
| Pantă           | 0,981                                                        | 1,074                                                   | 0,972                                                         |
| Intercept (INR) | 0,084                                                        | -0,100                                                  | 0,003                                                         |
| r               | 0,963                                                        | 0,964                                                   | 0,962                                                         |
| Sy.x            | 0,233                                                        | 0,229                                                   | 0,233                                                         |





Datele prezentate mai jos provin de la un centru clinic care a comparat date obținute pe probe de sânge capilar cu date obținute pe probe de sânge venos analizate în sistemul i-STAT.

| Date statistice | Sânge capilar vs. venos |
|-----------------|-------------------------|
| n               | 39                      |
| Medie (INR)     | 2,4                     |
| Interval (INR)  | 1,3 – 5,4               |
| Sx (INR)        | 0,960                   |
| Pantă           | 1,049                   |
| Intercept (INR) | -0,098                  |
| Sy.x            | 0,128                   |
| r               | 0,978                   |



#### Factori care influențează rezultatele

- Prezența heparinei, citratului, oxalatului sau EDTA adăugate exogen din dispozitive de recoltare a sângelui va interfera cu rezultatele testului.
- Tehnica necorespunzătoare de recoltare a probelor poate să compromită rezultatele. (Consultați Recoltarea și pregătirea probelor de mai jos.)
- Seringile sau eprubetele de sticlă pot activa prematur coagularea, ducând la timpi de coagulare accelerați și valori INR mai mici. Probele de sânge venos trebuie recoltate în seringi sau eprubete de plastic.
- Rezultatele PT/INR pot fi influențate de medicamentele administrate de obicei.
- Abbott Point of Care nu a caracterizat testul i-STAT PT/INR la pacienți cu anticorpi cu activitate de lupus anticoagulant. Dacă prezența anticorpilor cu activitate de lupus anticoagulant este cunoscută sau suspectată, aveți în vedere utilizarea unei analize de laborator pentru timpul de protrombină folosind un reactiv despre care se știe că este insensibil la anticorpii cu activitate de lupus anticoagulant sau o metodă de laborator alternativă.

#### Limitările testului i-STAT PT/INR

- Analizorul trebuie amplasat pe o suprafață orizontală, fără vibrații, cu afișajul orientat în sus în timpul testării. Și pentru utilizarea dispozitivului mobil în descărcător/reîncărcător este necesară o suprafață orizontală.
- Testul i-STAT PT/INR nu este afectat de concentrații ale fibrinogenului cuprinse între 70 și 541 mg/dL. Metodologia testului electrogenic i-STAT PT/INR nu măsoară cheagurile fizice și nu depinde de conversia fibrinogenului într-un cheag de fibrină fizic efectiv. Prin urmare, testul i-STAT PT/INR nu va reflecta valoarea timpului de coagulare asociat cu depleția fibrinogenului (de exemplu, coagulopatia de consum), coagularea intravasculară diseminată sau sindromul de defibrinare.
- Testul i-STAT PT/INR nu este afectat de concentrații ale heparinei nefracționate de până la 1,0 U/mL.
- S-a demonstrat că valorile hematocritului cuprinse între 24 – 54% PCV nu afectează rezultatele.
- S-a constatat că Cubicin® (daptomicină sub formă de injecție) cauzează o prelungire falsă dependentă de concentrație a timpului de protrombină (PT) și creșterea INR în timpul utilizării testului i-STAT PT/INR. Se recomandă ca la pacienții tratați cu acest antibiotic să se folosească o metodă alternativă pentru evaluarea PT/INR.
- Testul i-STAT PT/INR poate raporta o prelungire falsă a timpului de protrombină (PT) și o creștere a valorii INR la probele contaminate cu gluconat de clorhexidină.
- Testul i-STAT PT/INR nu este conceput pentru evaluarea deficiențelor de factori individuali.

## Recoltarea și pregătirea probelor

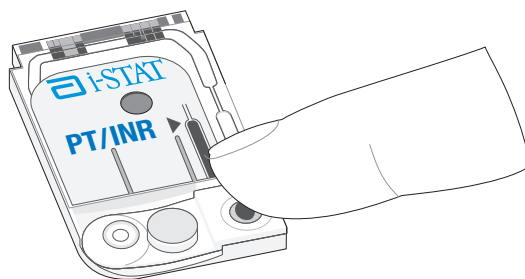
**Atenție:** Cartușul i-STAT PT/INR este proiectat să accepte probe între 20 și 45 de microlitri. O picătură de sânge dintr-o puncție a degetului sau formată în vârful seringii se încadrează de obicei în acest interval. Dacă în godeul pentru probă se introduce o cantitate mai mare, procedați cu atenție atunci când închideți cartușul, deoarece excesul de sânge poate fi eliminat din cartuș.

Testul i-STAT PT/INR poate fi efectuat folosind probe de sânge capilar sau venos.

### Puncțiile cutanate

1. Scoateți cartușul din pungă și așezați-l pe o suprafață orizontală.
2. Pregătiți lanțeta și așezați-o deoparte până când este necesară.
3. Curățați și pregătiți degetul din care se va recolta proba folosind o soluție apoasă cu 70% izopropanol (70% v/v).<sup>5</sup> Lăsați degetul să se usuce complet înainte de recoltare. Atunci când dezinfecțați locul de puncție cutanată cu ac, nu sunt recomandate tampoanele sau soluțiile care conțin alte substanțe decât izopropanolul (de exemplu, gluconat de clorhexidină). Consultați secțiunea „Limitările testului i-STAT PT/INR” de mai sus pentru mai multe informații.
4. Întepați partea de jos a vârfului degetului cu lanțeta.
5. Strângeți ușor degetul, pentru a forma o picătură de sânge care curge și efectuați testul cu prima probă de sânge. *Evitați presiunea puternică repetitivă, deoarece aceasta poate cauza hemoliză sau contaminarea cu lichid din țesut a probei.*
6. Scurgeți picătura de sânge la baza godeului pentru probă. După ce a intrat în contact cu godeul pentru probă, sângele va fi tras în cartuș.
7. Aplicați proba până când ajunge la marcajul de umplere indicat pe cartuș.
8. Închideți capacul godeului pentru probă.
9. Apăsăți pe capătul rotunjit al capacului până când se fixează în poziție.

**Observație:** Pentru a simplifica mai mult aplicarea probei în cartușul de testare, o puteți aplica mai ușor de pe deget direct în cartuș. Asigurați-vă că instrumentul rămâne pe o suprafață orizontală, fără vibrații, pentru testare.



### Puncțiile venoase

- Trebuie utilizată o tehnică de recoltare care duce la un flux sanguin corespunzător.
- Proba de testat trebuie recoltată într-un **recipient de recoltare din plastic** (o seringă de plastic sau o eprubetă de plastic cu vacuum).
- Recipientul de recoltare **nu poate să conțină anticoagulante** precum heparina, EDTA, oxalatul sau citratul.
- Recipientul de recoltare **nu poate să conțină activatori ai coagulării sau separatori de ser.**
- Proba trebuie introdusă imediat în godeul pentru probă al unui cartuș. Scurgeți o picătură de sânge la baza godeului pentru probă. După ce a intrat în contact cu godeul pentru probă, sângele va fi tras în cartuș.
- Dacă este necesară a doua măsurare, trebuie obținută o probă proaspătă.

Observație: Unii specialiști recomandă recoltarea și eliminarea unei probe (de sânge venos) de cel puțin 1,0 mL înainte de recoltarea probei pentru testarea coagulării.<sup>6</sup>

## Referințe

1. Kirkwood TBL. Calibration of Reference Thromboplastins and Standardisation of the Prothrombin Time Ratio. *Thrombosis Haemostasis*, 49 (3) 238-244, 1983.
2. L. Poller, The Prothrombin Time (Synonymous with thromboplastin time or Quick test), World Health Organization, Geneva, WHO/LAB/98.3, 1998.
3. CLSI. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline--Second Edition. CLSI document C28-A2 (ISBN 1-56238-406-6). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2000.
4. P.J. Cornbleet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method Comparison Analysis," *Clinical Chemistry* 25:3, 432 (1979).
5. CLSI. Procedures and Devices for the Collection of Diagnostic Capillary Blood Specimens; Approved Standard—Sixth Edition. CLSI document H4-A6 [ISBN 1-56238-677-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2008.
6. Corriveau, Donna; Fritsma, George (ed.): Hemostasis and Thrombosis in the Clinical Laboratory. Ed, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1988, pp 70-71.

i-STAT este o marcă comercială înregistrată a Abbott Group of Companies în diverse jurisdicții.

Dade Innovin și BCS sunt mărci comerciale înregistrate ale Dade Behring Inc., Deerfield, IL.

STA Compact este o marcă comercială înregistrată a Diagnostica Stago, Cedex, Franța.

STA Neoplastine este o marcă comercială înregistrată a Diagnostica Stago, Cedex, Franța.

Sysmex este o marcă comercială înregistrată a Sysmex Corporation.

ACL, HemosIL și RecombiPlasTin sunt mărci comerciale sau mărci comerciale înregistrate ale Instrumentation Laboratory Company.

Cubicin este o marcă comercială înregistrată a Cubist Pharmaceuticals, Inc., Lexington, MA.



Abbott Point of Care Inc.  
100 and 200 Abbott Park Road  
Abbott Park, IL 60064 • USA



Emergo Europe  
Prinsessegracht 20  
2514 AP The Hague  
The Netherlands



©2018 Abbott Point of Care Inc. Toate drepturile rezervate. Tipărit în USA.