

“奇魔控”抗凝劑量測定

“Hemochron” Heparin Response Test

衛署醫器輸字第 016589 號

效能

HEMOCHRON HRT 之設計為供體外診斷性肝素反應評估使用。HEMOCHRON HRT480 之使用目的為監測侵入性心臟治療中全身性中到高濃度肝素投藥。HRT480 應以 HEMOCHRON 400、800、801、8000 與 Response 按 HEMOCHRON 操作守則進行分析。

供體外診斷性檢驗使用

簡介與試驗說明

在許多侵入性治療中使用肝素對抗血栓併發症，血栓是由於血液暴露於外介面而引起。抗凝劑所需的量視治療程序與療程長短而有不同。激活凝血時間 (Activated Clotting Time, ACT) 是最常用於床邊監測侵入性治療前、中、後抗凝劑作用以限制出血和血栓併發症的方法。每種操作方法皆已訂出 ACT 目標值。^{1,2}ACT 提供了適當的抗凝劑治療指標，避免肝素過量。繞道手術中使用更高濃度的肝素可能與術後出血量增加有關，證明了肝素投藥量應精確調控在目標值範圍內是很重要的。

儘管密切監測，肝素治療的效力仍會受到不同肝素製劑與病患反應多變等非預期中的固有變異妨礙。Bull 等人在研究中證明了在繞道手術中，肝素達到抗凝血作用標的濃度所需之劑量在不同病患身上相差可達三倍。很明顯地，若按照一般規定劑量 (例如劑量/公斤體重) 則許多病患反而會接受到不是當劑量的肝素。

肝素反應試驗

HRT 可以兩種方式進行。第一種是用設計來搭配此分析的 HEMOCHRON RxDx 系統；此種分析方法為以體外試驗的方式測定病患對於特定批號 RxDx 試劑組中肝素的敏感度，並且預測標準的肝素劑量。此種方法會測定肝素所需劑量，讓對於肝素成抗性或敏感性的病患 ACT 時間趨近於標的值。研究顯示使用 RxDx 分析法能得到最佳結果並改善臨床療效、減少外科手術支出。

HRT 也可以用醫院藥房供應的注射用肝素進行分析，數據顯示以此種方式進行 HRT 分析可以體外試驗精確預測體內所需之肝素反應量。

HRT480 試驗備有 Celite (矽藻土) 與高嶺土兩種活化劑供選擇，以矽藻土為活化劑的 HRT 試驗不可用於含蛋白質抑制劑抑肽酶 aprotinin (Trasylol, Bayer Corporation) 之檢體，抑肽酶可能用於減少術後出血，尤其是在心肺血管繞道手術中，但也可能造成以矽藻土為活化劑的 HRT 試驗時間延長。高嶺土則不受中等劑量抑肽酶影響。同時接受抑肽酶治療的病患可用以高嶺土為活化劑的 HRT 作為替代的監測方法。

HRT 需使用 HEMOCHRON 全血凝固分析儀 401、800、801、8000 以及 Response 等機型進行分析。HRT 內含操作 ACT 試驗的試劑，還有適量來自牛肺或豬小腸黏膜的肝素。若使用搭配此分析的 HEMOCHRON RxDx 系統進行分析，病患所接受的肝素批號便與試驗所測定者相同。

HRT 以 Bull 等人 1975 年研究中所發表的劑量-反應曲線原理為依據，病患全血用來進行基準 (baseline) ACT 以及內含肝素之 HRT 測定，再按每個病患的結果繪製出肝素劑量曲線，使用這些結果與病患的資料，便可決定出每個病患的肝素需求量。輸入體內的肝素劑量由病患的血量與性別計算而得。HEMOCHRON Response (軟體版本 2.0 以上) 與 8000 機型分析儀會自動計算輸入體內的肝素劑量，亦可自行用內附之工作單計算。

試劑

HEMOCHRON HRT 供新鮮全血檢體使用，試管內含磷脂化的 USP 肝素、活化劑、穩定劑與緩衝液之準備品。

- R-HRT480B 內含等量的 6 USP 單位的牛肺肝素、矽藻土、穩定劑與緩衝液。
- R-HRT480BK 內含等量的 6 USP 單位的牛肺肝素、高嶺土、穩定劑與緩衝液。
- R-HRT480FK 內含等量的 6 USP 單位的豬小腸黏膜、高嶺土、穩定劑與緩衝液。

由於肝素製劑的固有變異，HRT 試管之肝素的來源種 (牛或豬) 必須與治療時輸入病患體內者吻合。

儲存與穩定性

HEMOCHRON HRT 應以室溫儲存 (15-30°C)，HRT 試管在有效日期前品質可保持穩定，避免 HRT 試劑組在 30°C 以上的環境中暴露過久。

檢體採集與處理

注意：打開胸腔的手術中，HRT 分析用檢體應在胸骨切開數 (sternotomy) 後採集；而在其它治療方面，若狀況允許 HRT 分析用檢體應自靜脈採集。在所有情況下，為了使 HRT 對於肝素劑量之預測達到最佳準確度，HRT 應在肝素注入病患前三十 (30) 分鐘內進行測定；若時間超過 30 分鐘，則需重新測定 HRT。

內含器材

- HRT 試管 (含矽藻土或高嶺土活化劑)，按實際需求選擇。
- HRT 工作單 (供手工計算用)。

未提供之分析所需器材

- HEMOCHRON Response、8000、801 與兩種 401 機型。
- 管壁未塗矽，未用肝素灌注之 5mL 採血針筒。
- 20 號紗布或尺寸較大之針頭供移除檢體至試管時使用。
- ACT 試管：FTCA510 (黑頭) 或 FTA-ACT (金頭)，按實際需求選擇。

注意：採集檢體時應遵守每條注意事項用針筒以正確方式採血，避免被針刺傷的意外狀況。

採集檢體時，應用正確方式採血 (A 或 B)：

- A. 靜脈或動脈點滴滯留針管路 (不可經由用肝素灌注過的點滴管路或注射帽採血)：
 1. 若有需要則停止輸液。
 2. 採用兩段針筒 (two-syringe) 抽取法 - 使用兩支 5CC 針筒抽取，丟棄抽出之第一管血。
- B. 體外血液循環管路端口
 1. 抽取 5mL 血液沖洗體外循環管路並將之丟棄。
 2. 用 5mL 抽取 5mL 全血。

分析流程

若使用 HEMOCHRON Response (軟體版本 2.0 以上) 與 8000 機型分析儀會按分析結果與使用者提供的資料自動計算輸入體內的肝素劑量；若使用 HEMOCHRON Response (軟體版本 2.0 以下)、401 或 801，則需用試劑組內附的工作單計算肝素劑量。

若使用矽藻土活化之 HRT，則應使用 FTCA510（黑頭管）ACT；若使用高嶺土活化之 HRT，則應使用 FTK-ACT（金頭管）。

建議流程：

1. 在病患使用肝素治療前 30 分鐘內，同時進行基準（baseline）ACT 試驗與供計算肝素劑量用之 HRT 試驗。從採血針筒精確移取 2.0mL 全血至 HRT 試管中，同時立即按下正確 HEMOCHRON 測試孔的『START』鈕。
2. 立即以直立方式拿取試管，劇烈上下搖盪試管 10 次。
3. 將試管放入 HEMOCHRON 測試孔，並快速以順時鐘方向旋轉試管。見使用機型分析儀之操作手冊獲取更多相關訊息。
4. 從同一隻採血針筒精確移取 2.0mL 全血至 ACT 試管中，同時立即按下正確 HEMOCHRON 測試孔的『START』鈕。
5. 立即以直立方式拿取試管，劇烈上下搖盪試管 10 次。
6. 將試管放入 HEMOCHRON 測試孔，並快速以順時鐘方向旋轉試管。見使用機型分析儀之操作手冊獲取更多相關訊息。
7. 當儀器發出提示聲響時，記錄每個分析的結果。
8. 決定肝素劑量，見下方劑量計算。
9. 在肝素投藥後五分鐘再採血做一次 ACT 試驗以確定抗凝固劑濃度在標的範圍內。是否應在追加劑量，見下方的追加劑量資訊。
10. 若情況有必要，全程以 ACT 試驗監測病患之肝素輸入劑量與後續追加劑量。

劑量計算

若使用 HEMOCHRON Response（軟體版本 2.0 以上）則參考 HEMOCHRON Rx Dx 使用者手冊以獲得關於自動計算系統使用之操作細節指導；若使用 HEMOCHRON 8000，則按此儀器之使用者手冊操作；若使用 HEMOCHRON Response（軟體版本 2.0 以下）、HEMOCHRON 401 或 801，則按照此試劑組內提供之 HRT 工作單指示計算肝素劑量。

後續追加劑量

若未達到抗凝固劑標的濃度或 ACT 結果在治療中落到標的範圍之下時，可用 HEMOCHRON Response（軟體版本 2.0 以上）或 8000 決定追加劑量或用下列公式計算：

$$\text{追加劑量} = \frac{\text{標的 ACT 值} - \text{目前 ACT 值}^*}{(\text{投藥後 ACT} - \text{基準 ACT}) / \text{起始肝素劑量}}$$

*目前 ACT 值 = 病患繞道手術前輸入肝素後之 ACT 值或繞道手術中測得之 ACT 值。
應在追加劑量輸入後進行 ACT 測定以證實濃度已達標的範圍內。如同其它體外檢查方法，HRT 之檢查結果不可取代負責醫師的臨床判斷。

產品使用警告

注意：永遠要遵守通用的注意事項。

1. 應用可穿刺試管橡膠蓋的針頭將血液檢體。
2. 移取血液檢體時永遠要用雙手，以一隻手小心拿著試管，用另一隻手分裝血液檢體。
3. HRT 試管以玻璃製成，若處理不當可能會造成破損或碎裂，不可掉在地上或亂丟。
4. HRT 試管內含粒狀活化劑（矽藻土或高嶺土）以及生物來源的材料（肝素），不可用手觸碰、吸入或放入口中。

5. 所有用過的試管皆含有人類血液，應丟棄於經過認可的感染性廢棄物容器中。
6. 不可為了加入檢體而打開試管蓋。

效能特性

HRT 結果用來指示病患的肝素敏感度，HRT 值較低顯示病患對肝素成抗性，需要授予較高劑量的肝素才能達到抗凝固治療的標的範圍。臨床研究顯示與一般規定的標準劑量與 HRT 測得之劑量可相差 50-200%。
準確度
再現性以 HRT 使用之 HEMOCHRON 品管檢體測定。

R-HRT480B	濃度 1				濃度 2			
	第 1 天	第 2 天	第 3 天	總計	第 1 天	第 2 天	第 3 天	總計
N	5	3	3	11	5	3	5	11
平均數	147	142	141	142	345	354	355	352
標準差 (SD)	4.6	4.7	6.1	5.4	9.2	13.9	7.7	10.0
變異係數 (CV %)	3.1	3.3	4.3	3.8	2.7	3.9	2.2	2.9
R-HRT480BK								
N	5	5	5	15	5	5	5	15
平均數	133	140	128	134	341	336	340	339
標準差 (SD)	7.4	6.8	6.4	8.1	7.0	2.6	7.1	5.9
變異係數 (CV %)	5.5	4.8	4.9	6.0	2.0	0.8	2.1	1.7
R-HRT480P								
N	3	5	5	11	3	3	5	11
平均數	137	140	136	156	337	344	543	342
標準差 (SD)	1.0	7.0	9.0	6.1	2.6	6.7	8.7	7.1
變異係數 (CV %)	0.7	9.0	6.6	4.5	0.8	1.9	2.5	2.1
R-HRT480PK								
N	5	5	5	11	3	3	4	10
平均數	139	154	131	134	336	331	326	331
標準差 (SD)	0.6	2.9	1.0	3.4	10.0	12.4	0.8	8.8
變異係數 (CV %)	0.4	2.2	0.8	2.5	3.0	3.8	0.0	2.7

以抑肽酶治療之心臟手術病患高嶺土激活試驗所測得之劑量結果

經過醫療機構准許在兩個地點所收集到臨床數據，兩個地點皆以手工計算劑量結果。

地點 1 使用 HRT 高嶺土試管，試管內含的肝素與輸入病患體內的肝素來源與批號相同（配對的劑量系統，稱為 Rx Dx）。

地點 2 使用醫院製備的標準肝素製劑，與試管內的肝素無相關性（未配對）。

HRT 預測肝素劑量的效力列於下表中，以高嶺土 HR 試驗決定病患肝素劑量的百分比列於『建議劑量』一項下。

肝素劑量

地點	#病患數目	建議劑量數目 %	標的 ACT 值	達到標的值的病患數目 %	肝素劑量 (X1000IU) 平均值 ±SD 範圍
1	77	71 (92)	400	65(93)	無結果報告
2	42	39 (93)	450	38(97)	28.7±10.6 12.5- 68.0

這些數據反應了在抑肽酶存在的情況下高嶺土方法的效力，在群體研究中已預測到劑量範圍相當寬廣，因為病患的肝素敏感度大不相同。

方法限制

HRT 試驗結果會受到操作技術不良影響，包括血液採集以及分析流程。檢體/試劑妥善混合是達到精準檢驗結果所必須的。下列事項可能影響分析結果或導致結果解釋錯誤：

1. 非預期中的高濃度肝素存在於病患體內，在病患體內存在有小劑量肝素（基準 ACT<220 秒）並不會影響達到標的時間之預測劑量精確度。若基準 ACT 時間少於 220 秒則 HRT 可使用。
2. 用任何劑量-反應曲線計算肝素濃度方法之精確度會受到血量計算精確度的影響，雖然血量計算按性別、身高體重為依據通常相當精確，但病患的脂肪組織量過高或過低、過量靜脈輸入液或其它影響血量的病理與生理條件，都可預期到血量的極端變異。
3. 已知一些藥物會改變病患生理狀態（例如硝化甘油與蛋白質抑制劑），可能影響 HRT 結果與肝素需求量，如同其它體外檢查方法，HRT 之檢查結果不可取代負責醫師的臨床判斷。
4. 只有含高嶺土活化劑（R-HRT480BK、R-HRT480PK）的試管可用於接受抑肽酶治療之病患，倘無研究用其它抗纖維溶解劑測定此種方法是否適用。
5. 體外試驗顯示當抑肽酶血中濃度大於 300KIU/mL 時，使用高嶺土激活分析法會造成 HRT 肝素預測劑量上升。
6. 任何與病患臨床症狀不一致的檢驗結果應重複檢驗，或參考其它檢查數據加以確認。

品質管制 (QC)

常規的品管測試與追蹤應包含在完整的品質保證計畫中，HEMOCHRON Jr. 的品管產品提供便利的常規品管測試且以合理價格供應。

每日分析儀之品管

在最低限度下，所有 HEMOCHRON 分析儀在經過 8 小時操作後，至少需以兩種濃度的品管試劑進行一次品質管制測試，這兩種濃度需包括正常與異常範圍。

為了協助每日品管順利完成，我們備有電子系統查驗試管 (Electronic System Verification Tubes)，它可以提供分析儀多種濃度（正常與異常）的品管測試；分析儀在每使用 8 小時後必須執行一次電子系統查驗，如此可確保分析儀運作正常。

HEMOCHRON 分析管之品管

每盒 HEMOCHRON 試管在開始使用前至少應查驗一次試劑效能，這可以藉由使用適當的 HEMOCHRON 品質管制液來達成。每盒 HEMOCHRON 品管產品套組都內附有分析試管可容許的效能範圍。在查驗過每一盒分析管後，應填寫每個包裝盒側面的『效能已經查驗』(Performance verified) 表格，表示這盒分析管已經「符合品管要求」，不需進一步用其它品管液作測試，除非有臨床檢驗結果偏移 (shift) 的情況發生。

注意：若一次收到數盒分析管，建議在使用前查驗每一盒試劑的效能。

品質管制 (QC)

常規的品管測試與追蹤應包含在完整的品質保證計畫中，HEMOCHRON Jr. 的品管產品提供便利的常規品管測試且以合理價格供應。

每日分析儀之品管

在最低限度下，所有 HEMOCHRON 分析儀在經過 8 小時操作後，至少需以兩種濃度的品管試劑進行一次品質管制測試，這兩種濃度需包括正常與異常範圍。

為了協助每日品管順利完成，我們備有電子系統查驗試管 (Electronic System Verification Tubes)，它可以提供分析儀多種濃度（正常與異常）的品管測試；分析儀在每使用 8 小時後必須執行一次電子系統查驗，如此可確保分析儀運作正常。

HEMOCHRON 分析管之品管

每盒 HEMOCHRON 試管在開始使用前至少應查驗一次試劑效能，這可以藉由使用適當的 HEMOCHRON 品質管制液來達成。每盒 HEMOCHRON 品管產品套組都內附有分析試管可容許的效能範圍。在查驗過每一盒分析管後，應填寫每個包裝盒側面的『效能已經查驗』(Performance verified) 表格，表示這盒分析管已經「符合品管要求」，不需進一步用其它品管液作測試，除非有臨床檢驗結果偏移 (shift) 的情況發生。

注意：若一次收到數盒分析管，建議在使用前查驗每一盒試劑的效能。

製造廠名稱：ITC (International Technodyne Corporation)

製造廠地址：6 Olsen Avenue Edison NJ08820, U.S.A.

藥商名稱：傳永有限公司

藥商地址：24892 台北縣新莊市五權一路五號八樓之七(804 室)