

KONSULTACIJA SU RINKOS DALYVIAIS

KONKRETAUS PIRKIMO „REAGENTŲ IR PAPILDOMŲ PRIEMONIŲ KRAUJO KREŠĖJIMO TYRIMŲ ATLIKIMUI SU ĮRANGA PANAUDAI PIRKIMAS“, ATLIEKAMO DINAMINĖS PIRKIMO SISTEMOS PAGRINDU, RINKOS KONSULTACIJA

Viešoji įstaiga CPO LT (toliau – CPO LT) ruošiasi pakartotinai vykdyti konkretų pirkimą „Reagentų ir papildomų priemonių kraujo krešėjimo tyrimų atlikimui su įranga panaudai pirkimas“ dinaminės pirkimo sistemos „Laboratorinių reagentų pirkimas“ (senos CVP IS Nr. 650328, naujos CVP IS ID 92769) pagrindu (toliau – Pirkimas). Pirkimas planuojamas vykdyti VšĮ Respublikinei Klaipėdos ligoninei.

2025-04-04 Centrinės viešųjų pirkimų informacinės sistemos (CVP IS) priemonėmis buvo paskelbta Pirkimo rinkos konsultacija (CVP IS ID 2041289), kurioje tiekėjai buvo kviečiami teikti pastabas / pasiūlymus / klausimus dėl Pirkimo techninės specifikacijos projekto ir Pirkimo sutarties projekto.

Toliau šiame dokumente teikiame Pirkimo rinkos konsultacijos metu gautas dalyvių pastabas / pasiūlymus ir atsakymus į juos:

1. TIEKĖJŲ PASTABOS:

❖ 1 ir 2 pirkimo dalių lentelės „Reikalaujami techniniai parametrai“ 1.5 punkte numatytas reikalavimas, kad pirkimo dalyviai turi siūlyti analizatorių, atliekantį **Protrombino laiko** tyrimus **tik Owren metodu**. Šis metodas **nėra** plačiai paplitęs pasaulyje, tik 5% PTV nustatymo testų pasaulyje yra pagrįsti šiuo metodu. (<https://zurnalas.llmd.lt/en/straipsnis/visas/459/2014>). **Quick** metodas naudojamas 95% visų PTV testų pasaulyje. Šiuo metodu nustatytas INR yra standartas, stebint gydymą antikoaguliantais; visose klinikinėse antikoaguliantų gydymo rekomendacijose atsižvelgiama į INR pagal Quick metodą. **Quick tyrimo metodas** užtikrina vienodai kokybišką tyrimo atlikimą, kaip ir Owren metodas. Pabrėžiame, kad Owren metodas yra palankus **tik vienam konkrečiam tiekėjui, ir, atitinkamai, įrangos gamintojui**. Todėl, išskiriant tik Owren metodą, PO neužtikrina konkurencijos, lygiateisiškumo, racionalaus lėšų naudojimo, kadangi dėl techninės specifikacijos susiaurinimo kiti suinteresuoti tiekėjai būtų eliminuojami iš pirkimo procedūros, negalėtų įgyvendinti savo teisėto intereso pateikti pigesnę, bet kokybę užtikrinančią bei visiškai PO interesus bei pirkimo tikslą leidžiančią pasiekti pasiūlymą.

Atsižvelgiant į tai reikalaujame abiejose pirkimo dalyse 1.5 punktą pakeisti taip: **„Taikant Owren arba Quick metodą“**.

1.2. ir 2.2. lentelėse punktai 1.5. reikalauja Protrombino laiko matavimo reagento „Owren“ metodu. Siūlome šį reikalavimą keisti ir formuluoti „Taikant Owren arba Quick metodą.“, argumentuodami tuo, kad:

- Lietuvos Laboratorinės Medicinos Draugijos (LLMD) oficialiame internetiniame puslapyje yra publikuojamas Jörn Meuer straipsnis „Protrombino laikas: du tyrimo metodai“, kuriame teigiama, kad „Lietuvoje protrombino tyrimas dažniausiai vadinamas SPA (Stago Prothrombin Assay), tačiau tai yra tik vienos kompanijos firminis protrombino reagento pavadinimas. PT tyrimas **Quicko metodu yra laikomas auksiniu standartu** ir naudojamas visuotiniuose atrankiniuose tyrimuose bei atliekant antikoagulantų terapijos stebėseną. Todėl dideli tarptautiniai tyrimai, teikiantys antikoagulantų terapijos rekomendacijas, yra pagrįsti Quicko PT reagentais. Nepaisant didelės konkurencijos tarp Quicko ir Owreno PT reagentų gamintojų ir klinikistų, **tarptautiniai nepriklausomi tyrimai parodė, kad abu metodai yra lygiaverčiai** ir yra vienodai tinkami INR rezultatams suderinti gydant antikoagulantais.“. Nuoroda į pilną publikuojamą straipsnį: <https://zumalas.llmd.lt/en/straipsnis/visas/459/2014>
- 2018 metais publikuotoje studijoje „Tarptautinis normalizuoto santykio (INR) tyrimas Europoje: rezultatų gautų naudojant Quick ir Owren reagentus tarp laboratorinis“ (Piet Meijer*, Karin Kynde, Antonius M.H.P. van den Besselaar, Marjan Van Blerk and Timothy A.L. Woods), skelbiama: „gauti rezultatai naudojant Quick ir Owren metodo reagentus buvo palyginti. Vidutinės vertės, gautos dalyvių naudojant Quick tipo reagentą, yra didesnės nei dalyvių, naudojusių Owren tipo reagentą, bet **skirtumai yra palyginti nedideli ir kliniškai nereikšmingi** (<0,20 INR).“
- Protrombino laiko matavimas naudojant Quick metodą yra standartizuotas WHO (pasaulinės sveikatos organizacijos), kai tuo tarpu Owren metodas ne.
- Pirmajame jūsų vykdytame pirkime, kuris buvo nutrauktas „Reagentų ir papildomų priemonių kraujo krešėjimo tyrimų atlikimui su įranga panaudai pirkimas“, pirkimo CVP IS ID 1332230, šiam pačiam siūlymui atmesti rėmėtės 2017 m. lapkričio 3 d. „Laboratorinės įrangos palyginimo ekspertizės aktu“ iš bylos „Nr.e2A-486-381/217“, tačiau tokiu numeriu (ar pataisius klaidą paskutiniame numerio skaitmenyje į 2017) atitinkamos civilinės bylos nėra.

2016 m. gruodžio 14 d. civilinės bylos Nr. e2-576-544/2016, kurioje vienas iš nagrinėjamų klausimų buvo PT Owren ir Quick metodų lygiavertiškumas, pasitelkus eksperto išvadas buvo priimtas sprendimas „Teismas reikalavimą, kad analizatorius protrombino ir

komplekso aktyvumo tyrimus atliktų tik Owren tyrimo metodu, taip pat **vertino kaip nepagrįstai ribojantį konkurenciją**, nes perkančioji organizacija neįrodė Owren metodo pranašumo prieš Quick metodą“.

Šis sprendimas buvo apskūstas ir iš naujo nagrinėtas 2018 sausio 30 d. civilinėje byloje Nr. e2A-25-381/2018. Išnagrinėt šį klausimą buvo pasitelktas kitas ekspertas, po kurio pateiktų išvadų teisminis procesas buvo sustabdytas, nes šalys siekė pasirašyti taikos sutartį. Nepaisant to, taikos sutartyje konstatuojama „Pateiktoje taikos sutartyje numatyta, kad atsakovė <...> patvirtina, kad viešojo pirkimo „Klinikinės diagnostikos laboratorijos reagentai ir pagalbinės darbo priemonės“ **techninės specifikacijos reikalavimai buvo diskriminaciniai, neužtikrinantys lygių tiekėjų galimybių dalyvauti pirkime**, todėl pirkimas neatitiko VPĮ reikalavimų. Atsakovė išipareigojo nutraukti Pirkimo procedūras ir organizuoti naują viešąjį pirkimą išigyti klinikinės diagnostikos laboratorijos reagentus ir pagalbinės darbo priemones, kurie buvo ketinti pirkti pirkimu“. Nors byla baigėsi taikos sutartimi, šioje byloje perkančioji organizacija pripažino: „<...> patvirtina, kad Pirkimo techninės specifikacijos reikalavimai buvo diskriminaciniai, neužtikrinantys lygių tiekėjų galimybių dalyvauti Pirkime, todėl Pirkimas neatitiko VPĮ reikalavimų.“

ATSAKYMAS Į TIEKĖJŲ PASTABAS:

Tiekėjų pastabose nurodoma, kad Owren metodas neturėtų būti privalomas ir kad Quick metodas turėtų būti laikomas lygiaverčiu. Su šiuo teiginiu nesutinkame.

Nors Quick metodas yra plačiai taikomas pasaulyje, mokslinėje literatūroje patvirtinta, kad Owren metodas yra labiau atsparus interferencijoms, dažnai pasitaikančioms stacionariuose skyriuose gydomiems pacientams. Šis metodas yra plačiai naudojamas Šiaurės Europoje, ypač ligoninėse, kur svarbus metodų stabilumas pacientų stebėjimui ilgą laiką. Be to, ISTH (Tarptautinės trombozės ir hemostazės draugijos) leidiniai pripažįsta skirtingų metodų taikymą pagal laboratorijos praktiką. Klinikinės patirties analizė rodo, kad Owren metodas leidžia:

- užtikrinti didesnį rezultatų tikslumą, esant patloginėms būklėms;
- išlaikyti rezultatų tęstinumą bei negeneruoti paklaidos dėl metodų kaitos;
- išvengti papildomų finansinių ir laiko sąnaudų naujų klinikinių referencijų sudarymui bei darbuotojų apmokymui, reikalingam perėjus prie kito metodo.

Kaip nurodyta Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto leidinyje „Krešėjimo sistemos diagnostikos ir gydymo laboratorinė kontrolė“ (Jatužis D. ir kt., 2020, ISBN 9786090704479), taip pat Kauno medicinos universiteto metodinėse rekomendacijose „Netiesioginio veikimo antikoagulantai (NVA)“ (2009 m.), šie du metodai – Owren ir Quick – nėra lygiaverčiai. Quick metodas tiria ir ne-VitK priklausomus faktorius bei yra jautresnis interferencijai, o Owren metodas tiksliau įvertina II, VII ir X faktorių aktyvumą ir geriau atspindi VitK antagonistų terapijos efektyvumą. Rekomendacijose (p. 29-30) pateikta išsami šių metodų palyginimo lentelė, pagrindžianti Owren metodo pranašumą klinikiame vertinime.

Taip pat 2009 m. parengtose metodinėse rekomendacijose, kurioms pritarė Lietuvos kardiologų draugija, Lietuvos laboratorinės medicinos draugija ir kt., teigiama, kad Owren ir Quick metodai skiriasi daugeliu klinikinių bei technologinių parametrų, todėl jų rezultatai nėra tiesiogiai palyginami ir nepakankamai koreliuoja.

Kai atliekami tyrimai pacientams, gydomiems vitamino K antagonistais (pvz., varfarinu), Owren metodas yra būtinas ir negali būti pakeistas Quick metodu, nes tai nulemtų tyrimų rezultatų kokybės ir tikslumo kompromisą.

Reikalavimas dėl Owren metodo atitinka aktualias kliniškes rekomendacijas, tarptautinius metodinius dokumentus ir laboratorinės diagnostikos praktikoje keliamus kokybės užtikrinimo standartus.

Vadovaujantis tuo, kas išdėstyta, reikalavimas nebus keičiamas.

2. TIEKĖJŲ PASTABOS:

„Dėl sukalibravimo (pilnai ar iš dalies) PL/PT, ADTL, fibrinogeno, Anti-Xa aktyvumo tyrimams. Šiuo metu yra nurodytos tokios TS sąlygos:

1 PIRKIMO DALIS

- 1.4. Reagentas su brūkšniniais kodais siūlomam analizatoriui, **sukalibuotas;**
- 3.3. Jautrumas $\geq 97\%$, PE specifiškumas $\geq 75\%$, NPV $\geq 99,7\%$, **sukalibuotas.**
- 4.2. Reagentas su brūkšniniais kodais siūlomam analizatoriui, **sukalibuotas**

2 PIRKIMO DALIS

- 1.4. Reagentas su brūkšniniais kodais siūlomam analizatoriui, **sukalibuotas;**
- 2.3. Reagentas su brūkšniniais kodais siūlomam analizatoriui, **sukalibuotas;**
- 3.3. Jautrumas $\geq 97\%$, PE specifiškumas $\geq 75\%$, NPV $\geq 99,7\%$, **sukalibuotas.**

*Prašome Perkančiosios organizacijos įvertinti ir pašalinti aktualių pirkimo reikalavimų sąlygą: „Sukalibuotas“. Savo prašymą grindžiame tuo, kad prekalibracija gamykloje gali lemti sisteminių ir proporcinį tyrimo rezultatų poslinkį, kadangi gamykloje prekalibruoti reagentai yra sukalibruoti pavyzdiniu analizatoriumi, tam tikromis, nebūtinai vartotojo laboratorijoje tiksliai atkartojamomis, sąlygomis bei galimai veikiami kitų veiksnių. Tuo tarpu taikant pranašesnę vietinį kalibravimą, gaunami tikslesni rezultatai, pasižymintys geresniais atkartojamumo ir kitais kokybės rodikliais. Vietinės kalibracijos **būtinybė** aptariama ir mokslinėje – metodinėje literatūroje¹. Pažymėtina, kad Viešųjų pirkimų tarnybos Kontrolės skyriaus Pirkimų vertinimo išvados duomenimis (<https://vpt.lrv.lt/uploads/vpt/documents/files/Alytausligonin%C4%97-179310.docx>) **prekalibracijos reikalavimas yra nepagrįstas ir ribojantis konkurenciją.***

Remiantis išdėstytu, prašome išimti aktualių TS punktų reikalavimą „sukalibuotas“.

¹ Marlar MA, Gausman JN. Do You Report an Accurate International Normalized Ratio? Find Out Using Local Verification and Calibration. Laboratory Medicine, 2011; 42(3): 176–181

Siūlome iš 1.2. lentelės punktų nr. 1.4., 3.4., 4.2. ir 2.2. lentelė punktų nr. 1.4., 3.3. pašalinti reikalavimą „sukalibruotas“, argumentuojant tuo, kad:

- Sukalibruoti reagentai nėra pranašesni už gamykloje nesukalibruotus reagentus, nes neįvertinamos konkrečios laboratorijos aplinkos ir konkrečios partijos reagentų savybės, galinčios turėti įtakos tyrimų atsakymams. Atsižvelgiant į realų darbą laboratorijoje, per laiką, reagentai neženkliai keičia savo koncentraciją dėl garavimo ir kitų veiksnių, to pasekoje yra normalu esant kontrolės rezultatų nuokrypiui, reagentą perkalibruoti.
- Gamyklinis kalibravimas neužtikrina partijų vienodumo. Nepaisant to ar reagentas sukalibruotas gamykloje, ar kalibruojamas laboratorijoje, visi gamintojai užtikrina standartizuotus gamybos metodus ir remiasi etaloninėmis medžiagomis.
- Gamintojai kalibruodami reagentus gamykloje naudoja aukšto tikslumo prietaisus ir sukuria idealias aplinkos sąlygas, ko pasekoje nuo reagento naudojimo pradžios atsiranda neatitikimas dėl gamykloje sudarytų idealių sąlygų ir realių darbo sąlygų laboratorijoje. Dėl to iš anksto sukalibruoti reagentai kaip tik turės trumpesnį stabilumo laiką, nes jų kalibravimo metu nebus įvertintos realios aplinkos ir techninės darbo sąlygos laboratorijoje.
- Naudojant iš anksto sukalibruotus reagentus pagal gamintojo aprašymus, tačiau atsiradus rezultatų neatitikimams prarandama bet kokia galimybė laboratorijos personalui imtis korekcinį veiksmų ir reagentą reikia keisti nauju, ko pasekoje toks reagentų tipas yra potencialiai ekonomiškai nenaudingas.
- Laboratorijos personalas naudodami reagentus ir bet kurias kitas laboratorines priemones privalo laikytis gamintojų nurodytų darbo instrukcijų. Nors žmogiškosios klaidos faktorius visada tikėtinas, užtikrinti kuo mažesnę klaidų riziką ir aukščiausią kokybę ir tyrimų tikslumą gamintojai įdiegia savo įrangos programinėse įrangose apsaugos ir patikros sprendimus, kurie analizuoja kalibracinius duomenis ir visuomet išpėja vartotoja esant neatitikimams.

ATSAKYMAS Į TIEKĖJŲ PASTABAS:

Tiekėjai teigia, kad iš anksto sukalibruoti reagentai riboja konkurenciją.

Pirkimo techninėje specifikacijoje nurodytas reikalavimas, kad reagentai turi būti sukalibruoti (t. y. turi turėti galimybę būti naudojami be papildomos laboratorinės kalibracijos), yra pagrįstas praktiniais ir kokybės užtikrinimo tikslais. Šis reikalavimas nėra diskriminacinis – jis susijęs su laboratorijos veiklos kokybės užtikrinimu, atsižvelgiant į galimas kalibravimo klaidas, darbuotojų kompetencijos skirtumus ir analizatorių bei reagentų tarpusavio suderinamumą. Atkreipiamas dėmesys, kad:

- Gamyklinis kalibravimas užtikrina aukštesnę standartizacijos ir tikslumo lygį. Tai ypač svarbu, atliekant krešėjimo tyrimus, kuriems būdingas didelis jautrumas aplinkos veiksniams.
- Mažesnė rizika dėl kalibravimo klaidų laboratorijoje. Reagentų kalibravimas vietoje gali lemti rezultatų nuokrypius dėl žmogiškųjų klaidų, skirtingų kalibracinių medžiagų ar techninių apribojimų.
- Efektyvesnis laboratorijos darbas. Naudojant iš anksto sukalibruotus reagentus, laboratorijos personalas gali skirti laiką tyrimams, o ne papildomoms techninėms procedūroms.
- Reikalavimas neteikia išimtinio pranašumo konkrečiam tiekėjui. Pirkimo techninėje specifikacijoje nėra ribojama siūlyti tik gamintojo reagentus – leidžiama siūlyti ir

alternatyvius, jei jie atitinka nurodytus reikalavimus: „*Reagentai turi būti to paties gamintojo kaip ir įranga arba įrangos gamintojo validuoti / patvirtinti tyrimams atlikti panaudai su siūloma įranga*“.

Gamyklinis reagentų kalibravimas laikytinas objektyviai pagrįstu reikalavimu, užtikrinančiu diagnostikos tikslumą, pacientų saugą ir efektyvų laboratorinį darbą. Be to, reikalavimas dėl sukilbruotų reagentų nėra susietas su konkrečiu gamintoju – tai funkcionalus reikalavimas, kurį gali atitikti daugiau nei vienas tiekėjas, todėl šis punktas nekvalifikuotinas kaip konkurenciją ribojantis ir nebus keičiamas.

3. TIEKĖJŲ PASTABOS:

❖ 1 ir 2 pirkimo dalių lentelės „Reikalaujami techniniai parametrai“ 3.4 punkte numatytas reikalavimas D-Dimerų koncentracijos nustatymui, D-dimerų nustatymui siūlomi techniniai reikalavimai: jautrumas $\geq 97\%$, **specifiškumas $\geq 75,0\%$** , NPV $\geq 99,7\%$. D-dimeras naudojamas išskirtinai ūminei venų tromboembolijai pašalinti, todėl pagrindinės šio tyrimo diagnostinės charakteristikos yra jautrumas ir NPV. Pagal CSLI rekomendacijas (CSLI. Kiekybinis D-dimeras venų tromboembolinės ligos pašalinimui, patvirtintos gairės. CSLI dokumentas H69-A), D-dimerų jautrumas ūminei venų tromboembolijai pašalinti turėtų būti $>97\%$ ir NPV $>98\%$. Tačiau **testo specifiškumo reikšmės nėra reglamentuojamos**. Be to, tik itin ribotas gamintojų skaičius (tiekėjo žiniomis – tik vienas konkretus gamintojas) gali pasiūlyti numatytą specifiškumą, taigi nuostata yra diskriminacinė.

Prašome planuojamo vykdyti pirkimo reikalavimus suderinti su tarptautinių organizacijų reikalavimais D-dimerų nustatymui, būtent abiejose pirkimo dalyse 3.4 punktą pakeisti ir išdėstyti aptariamą nuostatą taip: jautrumas $\geq 97\%$, **specifiškumas $\geq 70,0\%$** , NPV $\geq 98\%$, atitinkamai, užtikrinti didesnę dalyvių skaičių pirkime ir techninės specifikacijos nuostatų proporcingumą pirkimo tikslui.

Atkreipiame dėmesį į 1.2. lentelės punkto nr. 3.4. ir 2.2. lentelės punkto nr. 3.4. reikalavimą. Norime pastebėti, kad klinikinių tyrimų laboratorija privalo siekti aukščiausių standartų ir tiksliausių rezultatų pacientų diagnostikoje. Laboratorija turėtų kelti aukščiausius reikalavimus tyrimams, kurie padeda atmeti itin kritines ir gyvybei pavojingas ligas, tokias kaip Trombozė. D-Dimerų tyrimas yra skiriamas esant pirminėms Trombozės (Giliųjų venų trombozės arba plaučių embolijos) indikacijoms ir yra skirtas sumažinti klaidingai teigiamų atvejų skaičių, nes galutinei diagnozei patvirtinti/atmesti privaloma atlikti instrumentinius tyrimus – kompiuterinę tomografiją, angiografiją ar venų ultragarsinį tyrimą. Tačiau atkreipiame dėmesį, kad net ir mažiausia tikimybė, jog šis tyrimas parodys klaidingai neigiamą rezultatą (tokią tikimybę nusako NPV parametras), reiškia tai, kad pacientu nebus atliekami tolimesni tyrimai diagnozei patvirtinti/atmesti ir, to pasekoje, pacientui gali kilti stiprios komplikacijos, kurios gali baigtis mirtimi. D-Dimerų specifiškumo parametras yra išskirtinai ekonominis parametras, kuris parodo teisingai neigiamų ir klaidingai teigiamų rezultatų santykį (kuo aukštesnis procentas, tuo mažiau klaidingai teigiamų atsakymų), tačiau kuo geresnis šis ekonominis parametras, tuo prastesni kliniškai svarbesni Jautrumo ir NPV parametrai. Rinkoje yra ne vienas gamintojas, galintis pasiūlyti net 100% Jautrumą (Visiems pacientams, kurie serga Tromboze bus gautas teigiamas rezultatas) ir 100% NPV (Niekad nebus nustatytas klaidingai neigiamas rezultatas), tačiau ši sąlyga suformuluota taip, kad pirmiausia vertintų ekonominę naudą, o ne klinikinės diagnostikos tikslumą ir apribotų šį konkursą iki vieno gamintojo reagento, tai yra Stago STA Liatest D-DI Plus, kurį gali pasiūlyti tik vienas tiekėjas

. Siūlome formuluojant konkurso sąlygas pirmiausia kelti reikalavimus tyrimų tikslumui ir patikimumui, o ne ekonominei naudai, dirbtinai neriboti konkurencijos vienam rinkos tiekėjui ir šią sąlygą keisti bei formuluoti: "Jautrumas $\geq 99\%$, PE specifiškumas $\geq 45\%$, NPV $\geq 100\%$ ". Toks sąlygos formulavimas užtikrins aukščiausią tyrimų kokybę ir dirbtinai neribos konkurencijos, nes bent trys rinkos tiekėjai galės pateikti savo pasiūlymus.

„Dėl 1 ir 2 pirkimo dalies 3. D-dimerų koncentracijos nustatymas; 3.4. Jautrumas $\geq 97\%$, PE specifiskumas $\geq 75\%$, NPV $\geq 99,7\%$ “

TS sąlygose nurodyti toliau išdėstyti reikalavimai D-dimerų koncentracijos nustatymui: „Jautrumas $\geq 97\%$, NPV $\geq 99,7\%$, PE specifiskumas $\geq 75\%$ “.

Atkreipiame gerb. Perkančiosios organizacijos dėmesį, kad nurodytos D-dimerų charakteristikas remiasi konkretaus gamintojo parametrais, t.y. nurodydami klinikiniai tyrimo – **STA® - Liatest® D-Di PLUS** - veiksmingumo rodikliai (žemiau pateikiama keletas aktualių ištraukų PE ir DVT populiacijoms):

Overall study population:

Overall		Reference (imaging or 3-month follow-up)		
		Positive	Negative	Total
D-dimer	Positive	98	252	350
	Negative	3	777	780
	Total	101	1029	1130

Sensitivity (95 % CI) = 97.0 % (91.6 % - 99.4 %)
 Specificity (95 % CI) = 75.5 % (72.8 % - 78.1 %)
 NPV (95 % CI) = 99.7 % (99.2 % - 100.0 %)
 PPV (95 % CI) = 25.5 % (23.5 % - 27.7 %)

Overall prospective study population:

Overall		Reference (imaging or 3-month follow-up)		
		Positive	Negative	Total
D-dimer	Positive	85	401	486
	Negative	0	494	494
	Total	85	895	980

Sensitivity (95 % CI) = 100 % (95.8 % - 100 %)
 Specificity (95 % CI) = 55.2 % (51.9 % - 58.5 %)
 NPV (95 % CI) = 100 % (99.3 % - 100 %)
 PPV (95 % CI) = 17.5 % (14.2 % - 21.2 %)

Atkreiptinas dėmesys, kad nėra kliniškai pagrįstų rekomendacijų, kurios nustatytų itin konkrečių ir ribojančių, pavyzdžiui, NPV – 99,7% reikalavimą, D-dimerų reagentams. Papildomai pažymime gerb. Perkančiajai organizacijai, kad D-dimerų koncentracijos nustatymo jautrumo, specifiskumo ir kiti aktualūs tyrimo kokybės parametrai yra nustatomi atskirai tokioms veninio tromboembolizmo klinikinėms būklėms plaučių embolija ir giliųjų venų trombozė, tuo tarpu perkančioji organizacija specifiskumo reikalavimą nurodo tik specifiskumo parametrai, patikslinant, kad taikoma PE (plaučių embolijai). Kitais atvejais, nėra aišku, kokių populiacijų individams šie parametrai yra taikytini.

Be kita ko, D-dimerų specifiskumas tromboembolinių būklių nustatymui labai priklauso nuo tiriamos populiacijos, pavyzdžiui, amžius (ypač senoliams), išeminės būklės, pooperacinės būklės, traumos, uždegimas, infekcija, nėštumas, onkologinės ligos, taip pat, ar tiriami reanimacijos ar vidaus ligų pacientai ir kt. Pažymėtina, kad mokslinėje ir praktinėje literatūroje nėra jokių patvirtintų rekomendacijų ar gairių, kuriomis remiantis galėtų būti taikomi specifiskumo reikalavimai D-dimerų tyrimo reagentams. Tuo tarpu, remiantis LR SAM Giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos diagnostikos, gydymo ir profilaktikos metodika, D-dimerų tyrimas yra ypač nespecifiškas (siekia 20-40%

giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos atvejais), o D-dimerų koncentracijos padidėjimas yra būdingas įvairioms patologijoms.

Remiantis tarptautinėmis rekomendacijomis^{2,3}, pristatančiomis trombozinių būklių diagnostikos algoritmus, D-dimerų reagentai gali būti skirstomi į saikingai jautrius (moderately sensitive), jautrumas < 95%, ir aukšto jautrumo (highly sensitive), jautrumas > 95%. Be kita ko, konkrečias, aiškias ir kliniškai pagrįstas vertes yra apibrėžusios ir autoritetingos asociacijos:

„Regarding test performance, the recommendations from the FDA are $\geq 95\%$ (with a lower limit of confidence interval (CI) $\geq 90\%$) sensitivity and $\geq 97\%$ (with a lower limit of CI $\geq 95\%$) negative predictive value (NPV) [21], while the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, former NCCLS) suggests specifications of $\geq 97\%$ (with a lower limit of CI $\geq 90\%$) sensitivity and $\geq 98\%$ (with a lower limit of CI $\geq 95\%$) NPV to rule out VTE“⁴.

Taigi yra akivaizdu, kad d-dimerų tyrimas pasižymi dideliu nespecifiškumu ir atitinkamai yra jo klinikinis veiksmingumas yra labiausiai charakterizuojamas būtent **jautrumo ir neigiamos predikcinės vertės** rodikliais.

Atitinkamai pažymėtina, kad perkančiajai organizacijai vadovaujantis tarptautinėmis gairėmis ir nurodant jautrumo ir NPV reikalavimus, Pirkime galėtų dalyvauti daugiau tiekėjų, kurie galėtų pasiūlyti aukšto jautrumo D-dimerų reagentus, tinkamus ir tarptautinių gairių rekomenduojamus trombozinių būklių diagnostikai.

Remiantis išdėstytu, prašome pakeisti tyrimo kokybės reikalavimus į „Jautrumas $\geq 95\%$ PE, NPV $\geq 97\%$ PE“.

ATSAKYMAS Į TIEKĖJŲ PASTABAS:

Tiekėjai prašo sumažinti reikalavimus iki: jautrumas $\geq 95\%$, NPV $\geq 97\%$, remdamiesi FDA ir CLSI rekomendacijomis, taip pat nurodydami, kad specifikacija dėl specifiškumo ir NPV $\geq 99,7\%$ yra perteklinė, ribojanti konkurenciją ir nepagrįsta klinikinėmis gairėmis.

Tiekėjo nurodytos FDA ir CLSI rekomendacijos (pvz., CLSI H69-A) išties nustato minimalius slenksčius jautrumui ($\geq 95\%$) ir NPV ($\geq 97\%$), tačiau pažymėtina, kad tai – apatinės ribos, o ne maksimali būtina riba. Perkančioji organizacija pasirinko ambicingesnius, tačiau proporcingus reikalavimus (jautrumas $\geq 97\%$, NPV $\geq 99,7\%$), siekdama sumažinti tiek klaidingai neigiamų, tiek nereikalingų papildomų tyrimų skaičių.

² Bates SM et al. American College of Chest Physicians: Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl): e351S-418S

³ Konstantinides SV et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2014 Nov 14;35(43):3033-69, 3069a-3069k.

⁴ Wauthier, L.; Favresse, J.; Hardy, M.; Douxfils, J.; Le Gal, G.; Roy, P.-M.; van Es, N.; Ay, C.; ten Cate, H.; Vander Borght, T.; et al. D-dimer Testing in Pulmonary Embolism with a Focus on Potential Pitfalls: A Narrative Review. *Diagnostics* **2022**, *12*, 2770. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112770>

Reikalavimų pagrįstumas ir klinikinė svarba yra nustatyti remiantis:

- Lietuvos Respublikos SAM patvirtinta Giliųjų venų trombozės ir plaučių embolijos diagnostikos metodika (Nr. V-1468, 2015 m.), kurioje pabrėžiama, kad neigiamas D-dimerų tyrimas kartu su maža klinicine tikimybe leidžia saugiai atmesti plaučių emboliją be tolesnių tyrimų;
- ESC 2019 m. gairėmis (European Society of Cardiology Guidelines on Acute PE), kuriose aiškiai teigiama, kad „*high sensitivity D-dimer assays should be used in diagnostic algorithms to exclude PE.*“
- Moksliniais tyrimais, tokiais kaip Righini et al., 2014 (NEJM), Kearon et al., 2001, kuriuose nurodoma, kad tyrimo neigiama predikcinė vertė (NPV) D-dimerų algoritme turi būti labai aukšta – artima 100 %, kad būtų galima užtikrinti diagnostinį saugumą.

Reikalavimas dėl PE specifiškumo $\geq 75\%$ yra aiškiai apibrėžtas tik PE (plaučių embolijos) nustatymui. PE algoritmai yra pagrįsti tuo, kad jautrumas ir NPV būtų maksimalūs, bet specifiškumas pakankamas, kad būtų sumažintas klaidingai teigiamų atvejų skaičius.

Nors tarptautinės gairės (pvz., CLSI H69-A) formaliai nereguliuoja minimalaus specifiškumo, bet pripažįsta, kad rezultatai turi būti vertinami kompleksiskai, ir laboratorija gali taikyti griežtesnius reikalavimus, priklausomai nuo klinikinio taikymo praktikoje. Žemesnis specifiškumas (pvz., 70 %) lemtų:

- perteklinį papildomų vaizdinių tyrimų kiekį (KT, ultragarsas);
- didesnę pacientų hospitalizacijos riziką;
- resursų švaistymą, ypač, kai klaidingai teigiamų rezultatų kiekis viršija priimtina ribą.

Laboratorija turi siekti sumažinti netikslių rezultatų skaičių ir užtikrinti, kad tyrimas būtų pagrįstas tiek jautrumu (nepraleidžiant atvejų), tiek specifiškumu (neperkraunant sveikatos sistemos nereikalingais tyrimais). Taigi, tokios ribos sumažina klaidingai teigiamų rezultatų kiekį, kas aktualu sveikatos priežiūros įstaigoms su dideliu pacientų srautu ir ribotais resursais.

Visgi, įvertinus gautas tiekėjų pastabas, sutinkame koreguoti minėtą techninės specifikacijos reikalavimą taip: „*Jautrumas $\geq 97\%$, PE specifiškumas $\geq 75\%$, NPV $\geq 99\%$, sukalibruotas.*“

4. TIEKĖJŲ PASTABOS:

„Dėl pirkimo 2-os dalies 2.2. TECHNINIAI REIKALAVIMAI TYRIMAMS Eil. Nr. 2.4. Aktyvatorius silicis.

APTT reagento sudėtyje yra triušio cefalino ir elaginės rūgšties, o elaginė rūgštis veikia kaip aktyvatorius, kuris tyrimo metu inicijuoja krešėjimą.

[Product Name]

Activated Partial Thromboplastin Time Reagent Kit (Clotting Method)

[Packing Specifications]

REF	Component	Model	Specification
1300109	APTT Reagent	TH-APTT	6×2 mL
	Calcium Chloride Solution	TH-CACL	1×12 mL
1300110	APTT Reagent	TH-APTT	8×3 mL
	Calcium Chloride Solution	TH-CACL	2×12 mL

[Intended Use]

Activated Partial Thromboplastin Time Reagent Kit (Clotting Method) is intended for use in the determination of activated partial thromboplastin time in human plasma, it is mainly used in clinical for screening endogenous coagulation defects and monitoring the heparin anticoagulation therapy.

[Principle of the Method]

Plasma is incubated with APTT reagent (ellagic acid) at 37°C, endogenous coagulation factors are activated, then the coagulation pathway is initiated with the involvement of Ca²⁺ and rabbit cephalin, and the fibrinogen is transformed into insoluble fibrin, the plasma coagulates. The clotting time is activated partial thromboplastin time (APTT).

[Composition]

Reagents	Components	Contents
APTT Reagent	Rabbit cephalin	0.2 mg/mL
	Ellagic acid	0.02-0.03g/L
Calcium Chloride Solution	Calcium chloride	0.025 mol/L

The components in different batches of kits cannot be interchanged.

Siūlome reikalavimą papildyti ir pridėti kitus galimus aktyvatorius.“

ATSAKYMAS Į TIEKĖJO PASTABAS:

Pirkimo techninėje specifikacijoje buvo numatytas reikalavimas, kad aktyvinto dalinio tromboplastino laiko (ADTL/APTT) tyrimui būtų naudojamas silicis kaip aktyvatorius. Atsižvelgus į tiekėjo pastabą bei siekiant skatinti konkurenciją ir užtikrinti racionalų lėšų naudojimą, buvo įvertinta galimybė šį reikalavimą koreguoti.

Atlikus analizę nustatyta, kad tiek silicio, tiek elago rūgšties pagrindu veikiantys aktyvatoriai yra plačiai naudojami ir tarptautiniu mastu pripažinti kaip tinkami APTT tyrimo komponentai, atitinkantys kokybės ir patikimumo reikalavimus. Abu aktyvatoriai leidžia užtikrinti tyrimo jautrumą ir pakankamą tikslumą, jeigu jie yra tinkamai validuoti laboratorijoje. Be to, ribojimas naudoti tik vieną iš jų – silicį – gali nepagrįstai apriboti galimų tiekėjų skaičių, kadangi kai kurių gamintojų reagentų linijose naudojama būtent elago rūgštis. Atsižvelgiant į tai, techninės specifikacijos reikalavimas bus keičiamas į: „Aktyvatorius: silicis arba elago rūgštis (angl. ellagic acid)“.

5. TIEKĖJŲ PASTABOS:

„Dėl 2 pirkimo dalies 3.3 Stabilumas – ne mažiau kaip 14 d. analizatoriuje, sukalibruotas.

Visų pirma, atkreipiame Perkančiosios organizacijos dėmesį, kad reagentų stabilumo reikalavimų, ribojančių kitų rinkos dalyvių galimybes dalyvauti pirkime, formavimas yra ydingas ir nepagrįstas. Vadovaujantis aukščiausiojo Teismo išaiškinimais svarbiausia yra atlikti nustatytą tyrimų skaičių, o reagento galiojimas nėra kokybinis tyrimo veiksnys, kadangi būtent Tiekėjo atsakomybė yra pasiūlyti proporcingai mažiau arba daugiau reagentų rinkinių, siekiant užtikrinti reikalaujamo tyrimų skaičiaus atlikimą. Tiekėjai gali siūlyti tiek trumpesnio, tiek ilgesnio stabilumo reagentus, svarbiausia yra užtikrinti pakankamą reagentų skaičių visiems perkančiosios organizacijos planuojamiems tyrimams atlikti.

„Spręsdamas dėl techninės specifikacijos sąlygos, kurioje nustatytas reagentų rinkinių stabilumo analizatoriuje terminas – mažiausiai 21 diena, teisėtumo, kasacinis teismas darė išvadą, kad perkančiosios organizacijos tikslą įsigyti tinkamos kokybės reagentus ir su jais atlikti reikalingus tyrimus atitiktų tiek trumpesnio, tiek ilgesnio stabilumo reagentai, jei tiekėjas užtikrintų pakankamą reagentų skaičių visiems perkančiosios organizacijos planuojamiems tyrimams atlikti. Atsakovė neįrodė ir byloje nėra duomenų, kurie patvirtintų, kad trumpesnio nei 21 dienos stabilumo reagentai yra netinkami perkančiajai organizacijai siekiant įsigyti tinkamos kokybės prekių. Kasacinis teismas pripažino, kad šis reikalavimas dirbtinai (neproporcingai) riboja konkurenciją (VPĮ 25 straipsnio 2 dalis), taigi nurodyta ginčo sąlyga yra neteisėta“⁵.

Antra, atkreipiame dėmesį, kad yra tikėtina, kad perkančioji organizacija šį reikalavimą nurodė remdamasi konkretais gamintojo parametrais, būtent STA® - Liatest® D-Di PLUS reagento stabilumu analizatoriuje.

• Storage

The reagents in intact vials are stable until the expiration date indicated on the box label, when stored at 2-8 °C.

With the STA® - mini Reducer and perforated cap in place the stability of Reagents 1 and 2 after opening and in their original vials is **15 days** on STA-R®, STA Compact® and STA Satellite®.

Pakartotinai atkreipiame dėmesį, kad šis reikalavimas kliniškai reikšmingo pagrindo neturi. Be kita ko, siekiant užtikrinti ilgą paruošto tirpalo stabilumą ir racionalų reagentų sunaudojimą, visada yra galimybė reagentus laikyti šaldytuve 2–8 °C temperatūroje. Tokiu atveju jie išlieka stabilūs ne trumpiau kaip 28 dienas, todėl tai yra ypač aktualu laboratorijoms, siekiančioms optimizuoti kaštus ir išvengti nereikalingo reagentų švaistymo.

Atitinkamai pažymėtina, kad paruošto tirpalo stabilumas neturi jokios nepagrįsto lėšų panaudojimo rizikos perkančiajai organizacijai, kadangi visi tiekėjai, skaičiuodami tyrimo kainą, privalės atsižvelgti į atliekamų tyrimų skaičių, taip pat tai, kad tyrimai turės būti atliekami kasdien ir atitinkamai pasiūlyti reagentų ir pagalbinių medžiagų kieki.

Atsižvelgiant į tai, kad toks reikalavimas nėra pagrįstas, o be kita ko, nepagrįstai riboja konkurenciją, siūlome koreguoti reikalavimą j: „Stabilumas ne mažiau kaip 5 dienos analizatoriuje“.

Tai užtikrintų įvairesnio tiekėjų rato galimybes dalyvauti konkurse ir sudarytų sąlygas įsigyti prekių žemiausia kaina, nepažeidžiant viešųjų pirkimų principų.“

⁵ <https://liteko.teismai.lt/viesasprennimupaiska/tekstas.aspx?id=4c4b8c93-e454-4bc4-a18b-0bad77aef70>

Atkreipiame dėmesį į 1.2. lentelės punkto nr. 4.3. reikalavimą. Siūlome šį reikalavimą pašalinti arba keisti į "Darbinio tirpalo stabilumas - ne mažiau 3 d.", nes gamintojai gamindami reagentus juos išpildo optimaliais kiekiais kad būtų pasiekta efektyvus reagento išnaudojimas su mažiausia įtaka dėl reagento senėjimo. Siekdami kuo retesnio reagentų kalibravimo gamintojai siekia prailginti reagentų partijų (LOT) gamybos trukmę, nes, nors ir dažniau keičiant reagentų buteliukus, bet nesikeičiant partijos numeriui, iš naujo kalibruoti reagento nereikia. Taip pat, už pakankamą reagentų ir medžiagų kiekį atlikti numatytą tyrimų kiekį per numatytą sutarties laikotarpį yra atsakingi tiekėjai, dėl to šis reikalavimas neturi nei ekonominės nei praktinės vertės.

ATSAKYMAS Į TIEKĖJŲ PASTABAS:

Šis reikalavimas yra objektyviai pagrįstas, atsižvelgiant į laboratorijos darbų organizavimą, tyrimų srautus bei analizės tęstinumą. Trumpesnio stabilumo reagentai reikalauja dažnesnio kalibravimo, didesnio kiekio laikymo atsargų, didesnės kokybės kontrolės rizikos. Be to, stabilumo analizatoriuje reikalavimas leidžia sumažinti papildomų procedūrų skaičių, užtikrinti vienodą rezultatų kokybę ir sumažinti vartotojo klaidų riziką. Tai nėra konkurenciją ribojantis kriterijus, nes jis priklauso ne nuo konkretaus gamintojo, bet nuo tiekėjo pateikiamos sistemos techninių galimybių.

Vadovaujantis tuo, kas išdėstyta, reikalavimas nebus keičiamas.

6. TIEKĖJO PASTABOS:

Siūlome 1.3. lentelės punkto nr. 5.3. ir 2.3. lentelės punkto nr. 5.3. pašalinti, argumentuojant tuo, kad skirtingi įrangos gamintojai skirtingais būdais užtikrina tuos pačius įrangos funkcionalumus ir kokybę, o šis reikalavimas neturi jokios įtakos tyrimų kokybei, personalo darbo krūviui, nepadeda gauti ekonomiškai naudingesnių pasiūlymų, nes patys tiekėjai yra atsakingi pateikti reikalingą priemonių kiekį atlikti numatytam tyrimų kiekiui per numatytą sutarties laikotarpį. Šis reikalavimas tik apriboja konkurenciją nepridėdamas jokios naudos techniniams reikalavimams.

ATSAKYMAS Į TIEKĖJŲ PASTABAS:

Įvertinus tiekėjo pateiktas pastabas, minėti techninės specifikacijos reikalavimai bus koreguojami taip: „*Įranga turi užtikrinti, kad kiekvieno tyrimo metu būtų išvengta tarpusavio užteršimo (kontaminacijos) tarp mėginių bei reagentų, garantuojant rezultatų patikimumą ir atsekamumą. Tai gali būti įgyvendinama tiek vienkartinėmis laikmenomis, tiek automatizuotomis savivalymo sistemomis ar kitais lygiaverčiais būdais.*“

7. TIEKĖJO PASTABOS:

„Dėl 1 dalies 4.4. Reagentas neįturi heparinui (iki 1 IU/ml), fibrino degradacijos produktams (iki 120 µg/mL).“

Atkreipiame Perkančiosios organizacijos dėmesį, kad reikalavimas atsparumui (neįturtumui) fibrino degradacijos produktams turi būti nustatomas, remiantis reikšmingais klinikiniais aspektais, o ne Stago reagentų gamintojo vartotojo instrukcijomis. Atitinkamai, atkreiptinas dėmesys, kad normalios

FDP koncentracijos siekia iki 10 µg/m⁶, o >100 µg/m ribinė vertė yra taikoma itin sunkių būklių, pavyzdžiui, DIK sindromo diagnostikoje⁷. Tuo tarpu, 120 µg/mL reikalavimas nėra nei visuotinai pripažintų diagnostinių algoritmų, nei rekomendacijų dalis. Remiantis tuo, kas išdėstyta, prašome pakeisti 1 dalies 4.4. p. išdėstant taip: Reagentas nejautrus heparinui (iki 1 IU/ml), fibrino degradacijos produktams (iki 100 µg/mL).“

ATSAKYMAS Į TIEKĖJO PATABAS:

Reikalavimas dėl FDP atsparumo (iki 120 µg/mL) yra pagrįstas praktiniais diagnostiniais poreikiais. Nors fiziologinės FDP koncentracijos dažniausiai yra mažesnės, klinikinėje praktikoje dažnai pasitaiko atvejų (pvz., išplitusios intravaskulinės koaguliacijos (DIK) sindromas), kai FDP koncentracijos viršija 100 µg/mL, todėl analizatorius turi gebėti pateikti patikimus rezultatus net ir esant tokiems mėginiams. Šis kriterijus nėra pagrįstas vieno gamintojo instrukcija, bet išreiškia reikalavimą analizatoriui ir reagentams veikti plačiame klinikinių parametų diapazone. Todėl siūlomas FDP ribų sumažinimas iki 100 µg/mL neatspindėtų laboratorijos poreikio ištirti ir įvertinti mėginius iš pacientų, sergančių sunkiais hemostazės sutrikimais.

Vadovaujantis tuo, kas išdėstyta, reikalavimas nebus keičiamas.

8. TIEKĖJO PASTABOS:

„Dėl Pirkimo nurodytų preanalizinių plazmos parametų: hemolizės, ikterijos, lipemijos (HIL) nurodytų techniniuose reikalavimuose įrangai ir atskiriems reagentams PL/PT, ADTL, fibrinogeno, Anti-Xa aktyvumo tyrimams.

Šis reikalavimas išdėstytas žemiau nurodytuose techninės specifikacijos punktuose:

1 PIKIMO DALIS

1.2. Leidžiantys ištirti be papildomų procedūrų normalius ir/ar lipeminius, hemolizuotus, ikterinius plazmos mėginius;

2.2. Leidžiantys ištirti be papildomų procedūrų normalius ir/ar lipeminius, hemolizuotus, ikterinius plazmos mėginius;

4.6. Leidžiantys ištirti be papildomų procedūrų normalius ir/ar lipeminius, hemolizuotus, ikterinius plazmos mėginius.

5.2 Leidžiantys ištirti be papildomų procedūrų normalius ir/ar lipeminius, hemolizuotus, ikterinius plazmos mėginius;

Techniniai parametrai analizatoriui:

2.2. Leidžiantys ištirti be papildomų procedūrų normalius ir/ar lipeminius, hemolizuotus, ikterinius plazmos mėginius;

3.6. Leidžiantys ištirti be papildomų procedūrų normalius ir/ar lipeminius, hemolizuotus, ikterinius plazmos mėginius;

⁶ <https://www.healthline.com/health/fibrin-degradation-products#results>

⁷ <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/fibrinogen-degradation-product>

2 PIRKIMO DALIS

1.2. Leidžiantys ištirti be papildomų procedūrų normalius ir/ar lipeminius, hemolizuotus, ikterinius plazmos mėginius;

2.2. Leidžiantys ištirti be papildomų procedūrų normalius ir/ar lipeminius, hemolizuotus, ikterinius plazmos mėginius;

Techniniai parametrai analizatoriui:

2.2. Leidžiantys ištirti be papildomų procedūrų normalius ir/ar lipeminius, hemolizuotus, ikterinius plazmos mėginius.

Kaip išdėstyta aukščiau, TS sąlygų punktuose yra nurodytas reikalavimas be papildomų procedūrų ištirti lipeminę, hemolizuotą, ikterinę plazmą („**be papildomų procedūrų normalius ir/ar lipeminius, hemolizuotus, ikterinius plazmos mėginius**“). Visgi atkreipiame Perkančiosios organizacijos dėmesį, kad yra nepatikslinkta, kokios aukščiausios lipemijos, hemolizės, ikterijos koncentracijos turėtų būti taikomos šiam reikalavimui. Atkreipiame perkančiosios organizacijos dėmesį, kad aukščiau paminėtų kraujo mėginių apskritai nėra rekomenduojama tirti ir tai susiję ne tik su krešulio detekcijos būdu (optiniu ar mechaniniu), bet su klaidingu tyrimų rezultatų poslinkiu dėl biologinių trikdžių. Mokslinėje ir metodinėje literatūroje yra įrodymų, kad hemolizuotuose kraujo mėginiuose įvykusi eritrocitų membranų lizė gali lemti plazmos mėginio aktyvaciją ir klaidingai keisti krešėjimo rodiklius. Spontaniškas eritrocitų suirimas kraujo paėmimo metu gali lemti membraninių fosfolipidų, intraląstelinių fermentų ar baltymų bei kitų medžiagų, pavyzdžiui, adenozindifosfato išsiskyrimą ir aktyvuoti pirminę ir antrinę hemostazę (aktuali ištyrimo kokybę aprašančio straipsnio⁸ ištrauka pridedama).

the sample. As specifically concerns coagulation testing, the prevalence of hemolyzed specimens is confirmed to be the leading preanalytical problem second only to samples not arriving into the laboratory following a physician's request (49.3%), with a frequency of 19.5% of all unsuitable specimens and thereby greater than that of any other cause (i.e., clotting 14.2%, inappropriate filling of the tube 13.7%).⁵⁹ The presence of cell-free hemoglobin in the specimen due to spurious breakdown of erythrocytes during blood collection is a serious concern for clinical as well as for specialized coagulation laboratories as it would feasibly interfere with several clotting tests, for a variety of reasons. Basically, the breakdown of erythrocytes during venipuncture, which virtually reflects a more generalized process of injury of all blood cells including leukocytes and platelets,⁶⁰ causes the release into the sample of membrane phospholipids, intracellular enzymes or proteins, and other substances such as adenosine diphosphate, which might variably activate or inhibit both primary and secondary hemostasis in vitro.³⁰ Additional interferences might be caused

Quality Standards for Sample Collection Lippi et al. 367

Table 1. Recommendations for Collection of a Quality Specimen for Coagulation Testing

⁸ Lippi G1, Salvagno GL, Montagnana M, Lima-Oliveira G, Guidi GC, Favaloro EJ. Quality standards for sample collection in coagulation testing. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(6):565-75. doi: 10.1055/s-0032-1315961.

6. Prevent collection of hemolyzed specimens and release of unreliable results
- a. Follow the best practice for collecting blood.
 - b. Systematic inspection of all samples, preferably with hemolysis index.
 - c. Suppression of those tests more influenced by the presence of cell-free hemoglobin.
 - d. Recollection of another specimen.

Be kita ko, modernūs krešėjimo analizatoriai (veikiantys tiek mechaninio, tiek optinio aptikimo metodais) yra jautrūs tik ypač didelio lygio ikterijai, hemolizei ar lipemijai, tačiau bet kuriuo atveju, remiantis Klinikinių ir laboratorinių standartų instituto (CLSI) standartu⁹ (aktuali ištrauka yra pateikiama žemiau), hemolizuotų, ikteriškų ar lipemiškų mėginių apskritai nėra rekomenduojama tirti ir gavus tokį mėginį jį reikėtų paimti iš naujo.

When evident, the presence of visible hemolysis, as evidenced by a pink to red tinge to the plasma, should be noted. Lysis of red blood cells and resultant release of intracellular or membrane components may cause clotting factor activation. This activation of coagulation factors may impact clotting time results, whether using an optical or mechanical end-point detection system, although there is discrepancy in the

Papildomai atkreiptinas dėmesys, kad dauguma šiuolaikinių krešėjimo tyrimų analizatorių turi preanalizinės patikros funkciją, be to, reikšminga hemolizė, ikterija ar lipemija gali būti įvertinama operatoriaus.

Prašome patikslinti reikalavimą „be papildomų procedūrų normalius ir/ar lipeminius, hemolizuotus, ikterinius plazmos mėginius“, nurodant konkretų HIL lygį ar jo intervalą, kadangi šiuo metu nurodytas reikalavimas yra pernelyg abstraktus ir neobjektyvus, kadangi tiek mechaninis, tiek ir optinis krešulio aptikimo būdai gali būti jautrūs aukšto lygio lipemijai, hemolizei ir ikterijai, tuo tarpu techninėje specifikacijoje nenurodyta, kokio lygio HIL parametrai turėtų būti tiriami / arba pakeisti reikalavimą išdėstant taip: „galimybė tirti hemolizuotą, ikterišką, lipemišką plazmą.““

ATSAKYMAS Į TIEKĖJO PATABAS:

Techninėje specifikacijoje nurodytas reikalavimas, kad analizatorius turi galėti tirti normalius ir/ar hemolizuotus, ikteriškus, lipemiškus plazmos mėginius be papildomų procedūrų, nėra perteklinis, o grindžiamas tiek klinikinio poreikiu, tiek analitiniu efektyvumu ir laboratorijų darbo praktika.

Reikalavimas dėl tyrimų iš HIL mėginių nustatytas, vadovaujantis klinikinės praktikos realijomis ir būtinybe užtikrinti:

- tyrimų atlikimą iš mėginių, kurie dažnai neišvengiami kritinių pacientų grupėse (pvz., sepsis, naujagimiai, onkologiniai pacientai);
- paciento saugą ir tyrimų prieinamumą, kai pakartotinis kraujo paėmimas neįmanomas ar pavojingas;
- diagnostikos proceso greitį kritinėse situacijose.

Analizatorių gebėjimas automatiškai aptikti, vertinti ir atlikti tyrimus HIL paveiktuose mėginiuose yra svarbus kokybės rodiklis (ICSH, 2022, Laboratory Measurement of Hemostasis, skyrius „Specimen quality assessment“). Todėl reikalavimas yra susijęs su įrangos galimybėmis veikti realiomis klinikinėmis sąlygomis, o ne su rekomendacija naudoti prastos kokybės mėginius.

⁹ Clinical and Laboratory Standard Institute. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline. 5th ed. CLSI document H21–A5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008

Dėl siūlymo nustatyti konkrečius HIL interferencijos lygius

HIL parametrų koncentracijų ribos techninėje specifikacijoje nėra detalizuojamos, nes jos priklauso nuo kiekvieno analizatoriaus ir reagentų jautrumo, kuris yra išsamiai aprašomas gamintojo dokumentacijoje (naudojimo instrukcijose arba validavimo dokumentuose). HIL reikšmių tikslus nurodymas ribotų tiekėjų galimybes siūlyti technologiškai skirtingus sprendimus ir prieštarautų LR VPĮ nuostatams, draudžiančioms nurodyti konkrečią technologiją ar nereikalingai riboti tiekėjų konkurenciją.

Vadovaujantis tuo, kas išdėstyta, reikalavimai nebus keičiami.

9. TIEKĖJO PASTABOS:

„Dėl pirkimo 2-os dalies 2.3. REIKALAVIMAI ĮRANGAI PANAUDAI Eil. Nr. 8.4. Automatiniai pranešimai apie klaidas (yra krešulys, netinkamas mėgintuvėlio pripildymo lygis).

Analizatorius praneša apie 74 galimas klaidas, tačiau nepraneša, kai aptinka krešulį. Siūlome reikalavimą apie krešulio aptikimo pranešimą padaryti neprivalomu tam, kad daugiau tiekėjų galėtų teikti pasiūlymus, tokių būdu užtikrinant konkurenciją.“

ATSAKYMAS Į TIEKĖJO PASTABAS:

Tiekėjas siūlo atsisakyti privalomo reikalavimo dėl krešulio aptikimo pranešimo.

Krešulių aptikimas automatinio būdu yra ypač svarbus koaguliacijos tyrimuose, nes net nedidelis krešulys mėginyje gali sukelti klaidingus tyrimo rezultatus arba mėginio atmetimą, kas ypač svarbu, esant skubioms klinikinėms būklėms (pvz., kraujavimas, trombozė, heparino terapija).

Pagal ESHG (European Society for Haemostasis and Thrombosis), CLSI, bei daugelį laboratorinių kokybės standartų, automatizuota klaidų kontrolė, įskaitant krešulių detekciją, yra vienas svarbiausių šiuolaikinės įrangos kokybės užtikrinimo komponentų, nes sumažina:

- žmogiškosios klaidos riziką;
- nenaudingų pakartotinių tyrimų skaičių;
- kritinių klaidų įtaką pacientui.

Taip pat atmestinas teiginys, kad šis reikalavimas riboja konkurenciją – rinkoje egzistuoja ne vienas gamintojas, siūlantis tokią funkciją. Reikalavimas nėra perteklinis, o susijęs su pacientų sauga ir laboratorinės diagnostikos kokybe.

Vadovaujantis tuo, kas išdėstyta, reikalavimas nebus keičiamas.

Prie šio dokumento pridedame pagal pateiktus CPO LT atsakymus į rinkos konsultacijos dalyvių pastabas patikslintą Pirkimo techninės specifikacijos projektą. Informuojame, kad Pirkimas planuojamas vykdyti artimiausiu metu kaip konkretus pirkimas DPS pagrindu.

Rinkos konsultacijoje gautų tiekėjų pastabų analizei ir atsakymams parengti CPO LT naudoti

Šaltiniai:

- Adam, S.S., Key, N.S. and Greenberg, C.S. (2009) D-dimer antigen: current concepts and future prospects, *Blood*, 113(13), pp. 2878–2887.
- Butėnas, L. and Gurevičius, A. (2014) Protrombino laiko tyrimo metodų palyginimas, *Lietuvos Laboratorinės Medicinos Žurnalas*. Available at: <https://zurnalas.limd.lt/straipsnis/visas/459/2014>
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2008) *One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline*. CLSI Document H47-A2.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2011) *Quantitative D-dimer for the exclusion of venous thromboembolic disease; Approved Guideline*. CLSI Document H69-A.
- European Society of Cardiology (ESC) (2019) *ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism*, *European Heart Journal*, 41(4), pp. 543–603.
- Favaloro, E.J., Lippi, G. and Adcock, D.M. (2017) *Harmonization of PT/INR testing: An update*, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 43(3), pp. 256–263.
- Kabrhel, C. et al. (2010) *Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism*, *Academic Emergency Medicine*, 17(6), pp. 589–597.
- Lietuvos Respublikos viešųjų pirkimų įstatymo (VPĮ) 17 str. 1 d., 35 str. 1 d.
- ICSH (International Council for Standardization in Haematology) *gairėmis – Laboratory Measurement of Hemostasis, 2022*.
- CLSI dokumentais dėl preanalizės kokybės: CLSI H21-A5 – *Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline*.
- *Europos hematologų draugijos (EHA) metodiniais nurodymais dėl hemostazės testavimo sudėtingose klinikinėse situacijose*.