

REF	CONTENT	Analizatorius (-iai), su kuriuo (-iais) galima naudoti cobas c kasetę (-es)
20737933 322	Valproic Acid (200 tyrimų)	Sistemas-ID 07 3793 3 COBAS INTEGRA 400 plus COBAS INTEGRA 800
20759031 322	COBAS FP Free Valproic Acid Calibrators Calibrator A (1 × 3.5 mL) Calibrators B-F (5 × 1 × 1.5 mL)	Sistemas-ID 07 5903 1
20759058 322	COBAS FP Free Valproic Acid Controls Level I (2 × 5 mL) Level II (2 × 5 mL) Level III (2 × 5 mL)	Sistemas-ID 07 5905 8
21986643 122	Serum Filters (50/Pack)	
20720720 322	COBAS FP Sample Dilution Reagent II (1 × 200 mL)	Sistemas-ID 07 2072 0

Lietuvių

Sistemas informacija

Tyrimas FVALP, tyrimo ID 0–193

Paskirtis

Kiekybinis in vitro diagnostinis tyrimas, skirtas laisvos valproinės rūgšties koncentracijos nustatymui žmogaus serume arba EDTA plazmoje, naudojant COBAS INTEGRA sistemas.

Santrauka

Valproinē rūgštis (dipropilactō rūgštis) pirmiausia yra naudojama petīt mal tipo traukulių ir kitų generalizuotų ar dalinių sudėtinių traukulių gydymui.¹ Dėl galimo sunkaus nepageidaujamo poveikio, svarbu, kad valproinės rūgšties koncentracija serume terapijos metu būtų stebima. Daugiau nei 90 % valproinės rūgšties, šakotos riebalių rūgšties, yra sujungta su baltymais, daugiausia albuminu.² Daugelis veiksnių, tamė tarpe albumino koncentracija, bendra vaisto koncentracija, laisvų riebalių rūgščių koncentracija, kitų vaistų naudojimas ir įvairūs fiziologiniai veiksniai reikšmingai veikia šį jungimąsi. ³ Tai pasireiškia reikšmingu inter- ir intraindividualiū laisvos (nesujungtos) biologiškai aktyvios valproinės rūgšties frakcijos svyravimu.^{2,4,5} Dėl šios priežasties buvo padaryta išvada, kad laisvos valproinės rūgšties koncentracijos stebėseną yra tinkamas ir galbūt netgi pasirenkamasis metodas.^{2,4,6}

Tyrimo principas

Fluorescencinės poliarizacijos principas

COBAS INTEGRA terapinės vaistų stebėsenos matavimai atliekami COBAS INTEGRA sistemose, naudojantis fluorescencinės poliarizacijos principu. Kai fluorescuojanti molekulė, arba fluoroforas, yra apšvitinama tinkamo bangos ilgio šviesa (sujaudinimo bangos ilgis), dalis šviesos yra absorbuojama. Per kelias nanosekundes absorbuota šviesa yra išspinduliuojama, tačiau ilgesniu bangos ilgiu (emisijos bangos ilgis). Ar išspinduliuota šviesa yra poliarizuota, ar ne, priklauso nuo fluoroforo laisvės suktis tirpale. Maža molekulė, tokia kaip fluoresceinas, gali greitai suktis prieš įvykstant šviesos emisijai, o tai sąlygoja išspinduliuotos šviesos depoliarizaciją. Fluorescuojanti makromolekulė, tokia kaip fluoresceinu pažymėtas baltymas, priešingai, suksis daug lėčiau. Taigi, laikotarpiu tarp sujaudinimo ir emisijos makromolekulė apsisuks tik labai nedaug ir išspinduliuota šviesa bus poliarizuota.⁷ Fluorescencinė poliarizacija yra atkurama vaisto koncentracijos funkcija ir yra tinkama kiekybiniam vaisto koncentracijos nustatymui serumo, skirtam terapinei vaisto stebėsenai.

Vaisto disociacijos nuo serumo baltymų užtikrinimui ir apsaugojimui nuo nespecifinio susijungimo su sekamuoju reagentu naudojamos paviršiaus aktyvios medžiagos.

Reagentai - darbiniai tirpalai

- R1** Antikūnų reagentas
Monokloniniai antikūnai prieš valproinę rūgštį (pelės) buferyje, pH 7.5, su stabilizatoriumi ir konservantu.
- SR** Sekamasis reagentas
Fluoresceinu žymėtas valproinės rūgšties derivatas buferyje, pH 7.5, su stabilizatoriumi ir konservantu.

R1 yra B pozicijoje, o SR yra C pozicijoje.

Atsargumo priemonės ir iespėjimai

Atkreipkite dėmesį į atsargumo priemones ir įspėjimus išvardytus šio pakuotės lapelio 1 skyriuje/įžangoje.

Reagentu paruošimas

Paruoštas naudojimui

Laikymo sąlygos ir stabilumas

Tinkamumo laiks 2-8 °C temperatūroje

Žr. galiojimo datą ant
cobas c pakuotės
etiketės

COBAS INTEGRA 400 plus sistema

Naudojant analizatoriuje 10-15 °C temperatūroje

12 savaičiu

COBAS INTEGRA 800 sistema

Naudojant analizatorių 8 °C temperatūroje 26 savaitės

Mėginių surinkimas ir paruošimas

Mėginių surinkimui ir paruošimui naudokite tik tinkamus mėgintuvėlius ar surinkimo talpyklas.

Buvo patikrinti ir yra priimtini tik toliau išvardyti mėginiai:

Nehemolizuotas serumas

Nehemolizuota EDTA plazma:

Išvardintų rūšių mėginiai buvo tiriami, pasirinkus tyrimo metu rinkoje buvusius mėgintuvėlius, t.y. nebuvo patikrinti visų gamintojų mėgintuvėliai. Įvairių gamintojų mėginių surinkimo sistemose gali būti skirtingų medžiagų, kurios kai kuriais atvejais gali paveikti tyrimo rezultatus. Jei mėginius apdorojate pirmuiniuose mėgintuvėliuose (mėginių surinkimo sistemose), laikykites mėgintuvėlių gamintojo instrukcijų.

Ruošiant mėginius COBAS FP Free Valproic Acid tyrimui prieš tyrimą reikia atskirti laisvą valproinės rūgšties frakciją nuo su baltymais sujungtos frakcijos. COBAS FP Free Valproic Acid kontrolinėms medžiagoms ir kalibratoriams nereikia šio atskyrimo, kadangi visas vaistas yra laisvoje būsenoje. Laisvos frakcijos izoliavimo metodai apima pusiausvyros dializę ir ultrafiltraciją. Tinkami ultrafiltracijai filtrai išvardinti "Užsakymo informacija"ⁱⁱ skyriuje.

Ultrafiltracija turėtų būti atliekama iškart po mėginių gavimo, jeigu įmanoma. Plasmos ir serumo mėginių inkubacija kambario ar kūno temperatūroje yra susijusi su laisvųjų riebalų rūgščių koncentracijos padidėjimu dėl lipolizės, kuris išstumiama sujungta valproinė rūgštis nuo albumino ir užima jos vietą.⁴ Šis fenomenas yra priklausomas nuo laiko ir temperatūros ir gali nulėmti per didelės laisvos valproinės rūgšties reikšmės. Prieš ultrafiltraciją mėginiai turėtų būti sandariai uždaryti, siekiant išvengti pH pokyčių.

Procedūra

1. Pašalinkite COBAS INTEGRA mėginio indelio dangtelį ir įdėkite indelį ant serumo filtro apačios.
2. Įdėkite paciento mėginį (apytiksliai 1 mL) į priskirto ultrafiltracijos prietaiso mėginių rezervuarą.
3. Patalpinkite filtrą į fiksuito kampo sukamąją maišyklę, galinčią palaikyti temperatūrą $25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ laipsnių ribose. Maišklėje ir centrifugoje prieš įdedant filtrus turi būti palaikoma 25°C temperatūra.

4. Centrifuguokite 1000-2000 × g greičiu 30 minučių 25 °C ±3 °C temperatūroje. Siekiant tiksliausio vertės suradimo, turi būti gauta mažiausiai 220 µL ultrafiltrato. Mažesni tūriai gali trukdyti tiksliai nustatyti vaisto koncentraciją.

Atkreipkite dėmesį

Ultrafiltratai su laisvu vaistu turėtų būti tiriami nedelsiant.

Pateiktos medžiagos

Apie reagentus skaitykite skyriuje „Reagentai - darbiniai tirpalai“.

Reikalingos (bet nepateikiamos) medžiagos

1. COBAS FP Sample Dilution Reagent (SDR II), Kat. Nr. 20720720 322 SDR II yra patalpinamas kaip specialus skiediklis į iš anksto jam skirtą stovo vietą ir yra stabilus 7 dienas COBAS INTEGRA 400 plus/800 analizatoriuose.
2. Serum Filters, Kat. Nr. 21986643 122, skirta ultrafiltracijai. Serum Filters yra visiškai paruošti naudojimui vienkartiniai filtrai kurie gali būti naudojami su COBAS INTEGRA mėginių indeliais.

Tyrimas

Kad tyrimas būtų atliktas tinkamai, laikykitės šiame dokumente pateiktų analizatoriaus naudojimo instrukcijų. Specifines analizatoriaus tyrimo instrukcijas skaitykite atitinkamame naudotojo vadove.

Pritaikymas serumui ir plazmai**COBAS INTEGRA 400 plus tyrimo apibūdinimas**

Matavimo režimas	FP
Reakcijos režimas	R1-SDR2/S-SR
Bangos ilgis	485 nm (ekscitacija) 515 nm (emisija)
Nuskaitymo ciklas (tuščias/tyrimas)	29/45
Vienetas	µg/mL

Išpildymo parametrai

		Skiediklis (H ₂ O)
R1	140 µL	10 µL
Mėginys	5 µL	5 µL
Specialus skiediklis (SDR II)	11 µL	
SR	15 µL	10 µL
Bendras tūris	196 µL	

COBAS INTEGRA 800 tyrimo apibrėžimas

Matavimo režimas	FP
Reakcijos režimas	R1-SDR2/S-SR
Bangos ilgis	485 nm (ekscitacija) 515 nm (emisija)
Nuskaitymo ciklas (tuščias/tyrimas)	40/60
Vienetas	µg/mL

Išpildymo parametrai

		Skiediklis (H ₂ O)
R1	140 µL	10 µL
Mėginys	5 µL	5 µL
Specialus skiediklis (SDR II)	11 µL	
SR	15 µL	10 µL
Bendras tūris	196 µL	

Kalibravimas

Kalibratoriai	COBAS FP Free Valproic Acid Calibrators Kalibratoriai A-F
Kalibravimo režimas	Eksponentinis 5
Kalibravimo pakartojimas	Rekomenduojamas dubliavimas
Nuokrypis žemas/aukštas	< 10 %, esant ≥ 5 µg/mL (≥ 35 µmol/L)
Kalibravimo intervalas	Kiekvienai partijai, kas 16 savaitių ir kaip reikalaujama kokybės kontrolės procedūrose

Kalibracijos kreivė turi būti paruošta naudojant COBAS FP Free Valproic Acid Calibrators. Kalibratoriai CAL/QC stove turi būti išdėliojami nuo didžiausios koncentracijos (F) pirmos, iki mažiausios (A) - paskutinės. Ši kreivė COBAS INTEGRA sistemų yra išlaikoma atmintyje ir atkurama vėlesniam naudojimui.

Atsekamumas: COBAS FP Free Valproic Acid Calibrators yra paruošti su žinomais kiekiais valproinės rūgšties normaliaame žmogaus serume ir yra atsekami pagal USP pamatinius etalonus.

Atkreipkite dėmesį

Kalibratoriai turėtų būti naudojami tyrimams per 2 valandas po patalpinimo naudojimui į prietaisą.

Kokybės kontrolė

Kokybės kontrolė	COBAS FP Free Valproic Acid Controls
Kontrolės intervalas	Rekomenduojama 24 valandos
Kontrolės seka	Nustatoma vartotojo
Kontrolė po kalibravimo	Rekomenduojama

Kokybės kontrolei, naudokite medžiagas išvardintas „Užsakymo informacija“ skyriuje. Papildomai galima naudoti kitą tinkamą kontrolinę medžiagą.

Kontrolės intervalai ir apribojimai turėtų atitikti kiekvienos laboratorijos individualius reikalavimus. Gautos reikšmės turėtų pateikti į nustatytas ribas. Kiekviena laboratorija turi numatyti korekcines priemones, kurių reiktų imtis, reikšmėms nepatekus į nustatytas ribas.

Vadovaukitės nustatytais valstybiniais ir vietiniais reikalavimais kokybės kontrolei užtikrinti.

Atkreipkite dėmesį

Kontrolinės medžiagos turėtų būti naudojamos tyrimams per 2 valandas po patalpinimo naudojimui į prietaisą.

Skaiciavimas

COBAS INTEGRA analizatoriai automatiškai apskaičiuoja kiekvieno mėginio analitės koncentraciją. Išsamesnės informacijos ieškokite duomenų analizės (angl. Data Analysis) skylyje internetinėje pagalboje (angl. Online Help) (COBAS INTEGRA 400 plus/800 analizatoriai).

Perskaičiavimo daugiklis: µg/mL × 6.93 = µmol/L

Apribojimai - poveikiai

Informacijos apie medžiagas, kurių kryžminis reaktyvumas su šiuo tyrimu buvo ištirtas, ieškokite šio pakuotės lapelio "Specifiškumas" skylyje. Yra tikimybė, kad kitos medžiagos ir / ar veiksniai gali daryti poveikį tyrimui ir sąlygoti klaidingus rezultatus (pvz. techninės ar procedūrinės klaidos).

Mėginiai, kurių tyrimo reikšmės yra didesnės už didžiausio kalibratoriaus, sistemos bus pažymėti ir turėti būti pakartotinai ištirti po tinkamo ultrafiltrato skiedimo su nuliniu kalibratoriumi. Mėginiai su dideliu fluorescenciniu fonu ar tie, kurių poliarizacijos reikšmės yra didesnės už nulinio kalibratoriaus, taip pat bus sistemos pažymėti.

Serumas/plazma

Mėginiai buvo filtruoti vadovaujantis įtvirtintu protokolu.

COBAS INTEGRA 400 plus analizatoriai

Kriterijus: Vertės suradimas ± 10 % pradinės reikšmės ribose, valproinės rūgšties koncentracijai esant 7.5 µg/mL (51.9 µmol/L).

Gelta:⁸ Jokio reikšmingo poveikio, bilirubino koncentracijai esant iki 462 µmol/L arba 27 mg/dL.

Hemolizė:⁸ Jokio reikšmingo poveikio, hemoglobino koncentracijai esant iki 621 µmol/L arba 1000 mg/dL.

Lipemija:⁸ Jokio reikšmingo poveikio, trigliceridų koncentracijai esant iki 2264 mg/dL.

Bendras baltymas: Jokio reikšmingo poveikio, bendro baltymo koncentracijai esant iki 12 g/dL.

COBAS INTEGRA 800 analizatoriai

Kriterijus: Vertės suradimas $\pm 10\%$ pradinės reikšmės ribose, valproinės rūgšties koncentracijai esant 25 µg/mL (173 µmol/L). Toliau pateikiami rezultatai, gauti COBAS INTEGRA 700 analizatoriuje.

Gelta:⁸ Jokio reikšmingo poveikio, bilirubino koncentracijai esant iki 462 µmol/L arba 27 mg/dL.

Hemolizė:⁸ Jokio reikšmingo poveikio, hemoglobino koncentracijai esant iki 621 µmol/L arba 1000 mg/dL.

Lipemija:⁸ Jokio reikšmingo poveikio, trigliceridų koncentracijai esant iki 2264 mg/dL.

Bendras baltymas: Jokio reikšmingo poveikio, bendro baltymo koncentracijai esant iki 12 g/dL.

Diagnozuojant, rezultatai visada turėtų būti vertinami kartu su paciento anamneze, fizinio ištyrimo duomenimis ir kitais radiniais.

REIKALINGI VEIKSMAI

Speciali plovimo programa: Specialių plovimo žingsnių naudojimas yra būtinas, kai COBAS INTEGRA analizatoriuose kartu atliekamos tam tikrų tyrimų kombinacijos. Detalesnį instrukcijų ir vėliausios papildomo plovimo ciklo sąrašo versijos ieškokite CLEAN metodo lape.

Esant reikalui, prieš pranešant šio tyrimo rezultatus turi būti įvykdoma speciali plovimo/pernašos išvengimo programa.

Apribojimai ir reikšmių ribos

Matavimų ribos

COBAS INTEGRA 400 plus analizatorius:

1.24-35 µg/mL (8.61-243 µmol/L)

COBAS INTEGRA 800 analizatorius:

1.59-35 µg/mL (11-243 µmol/L)

Matavimo reikšmių apatinės ribos

Apatinė tyrimo nustatymo riba

COBAS INTEGRA 400 plus analizatorius:

1.24 µg/mL (8.61 µmol/L)

COBAS INTEGRA 800 analizatorius:

1.59 µg/mL (11 µmol/L)

Apatinė nustatymų riba parodo žemiausią išmatuojamą analitės koncentraciją, kurią galima atskirti nuo nulinio kalibratoriaus su 95 % pasiklovimo lygmeniu.

Tikėtinos reikšmės

Terapiniame valproinės rūgšties intervale (50-100 µg/mL, 346-693 µmol/L) dažniausiai nustatoma 5 %-15 % laisvo vaisto.⁴ Tačiau buvo pranešta apie reikšmingus vaisto dalies svyravimus. Didžiausią poveikį darę veiksniai apima baltymo koncentraciją serume, bendrą vaisto koncentraciją ir laisvų riebalų rūgščių koncentraciją.³ Reikšmingą vaidmenį atlieka ir farmakologinė sąveika.⁹ Laisva valproinės rūgšties koncentracija padidėja kepenų ir inkstų nepakankamumo, nudegimų, nėštumo metu ir esant salicilatų.^{4,6}

Didėjant bendrai vaisto koncentracijai plazmoje vis daugiau įsotinama albumino prisijungimo viety, todėl daugėja laisva vaisto dalis.^{2,4,10} Vieno tyrimo metu nustatyta, kad laisvo vaisto frakcija svyruoja 7 %-9 % ribose bendrai vaisto koncentracijai esant žemiau 75 µg/mL (520 µmol/L), iki 15 % jai esant 100 µg/mL (693 µmol/L), 22 % esant 125 µg/mL (866 µmol/L) ir 30 % vaisto koncentracijai esant 150 µg/mL (1040 µmol/L).¹⁰ Šis jungimosi su baltymais priklausymas nuo koncentracijos gali paryškėti pacientams su sumažėjusia plazmos baltymų prisijungimo geba.¹¹

Taip pat prie šių svyravimų prisideda ir konkurencija su endogeninėmis laisvomis riebalų rūgštimis dėl prisijungimo viety. Padidėjusi laisvų riebalų rūgščių koncentracija rytiniuose mėginiuose ir metabolinio klirenso svyravimai dienos eigoje taip pat gali paveikti laisvos valproinės rūgšties koncentraciją.⁴ Laisvo vaisto koncentracijos svyravimas gali būti dvigubai didesnis už bendros koncentracijos svyravimus.⁵ Farmakologinė sąveika tarp valproinės rūgšties ir kitų vaistų atsiranda dėl jautrumo fermentų indukcijai ir didelio jungimosi su serumo albuminu.⁹ Kartu skiriant tokius fermentus indukuojančius vaistus nuo epilepsijos kaip karbamazepiną, fenobarbitalį, primidoną ar fenitoiną, žymiai pagreitėja valproinės rūgšties

metabolizmas, ypač vaikų tarpe. Sąveikaujant fenitoinui ir valproinei rūgščiai fenitoinas taip pat išstumiamas nuo plazmos baltymų, taigi padidėja laisva jo koncentracija ir toksiškumas.⁹ Kai valproinė rūgštis derinama su karbamazepinu, valproinė rūgštis gali padidinti aktyvaus karbamazepino epoksido metabolito koncentraciją ir okskarbazepinui pakeitus karbamazepiną padidėja laisvos valproinės rūgšties koncentracija.^{9,12} Taip pat buvo nustatyta, kad valproinė rūgštis yra fenobarbitalio metabolizmo inhibitorius. Todėl prie gydymo pridėjus valproinę rūgštį, dažnai tenka sumažinti fenobarbitalio dozę.⁹

Naujagimiai turi mažiau cirkuliuojančio albumino nei suaugusieji, o fetalinis albuminas turi mažesnę afinitetą daugumai vaistų nei suaugusiųjų. Taip pat naujagimiai dažniausiai turi žemesnį kraujo pH, didesnę bilirubino ir laisvų riebalų rūgščių koncentraciją. Visi šie veiksniai gali nulemti valproinės rūgšties išstūmimą iš jungimosi viety.¹³

Kiekviena laboratorija turėtų įvertinti tikėtinų reikšmių tinkamumą savų pacientų populiacijai ir, jei būtina, nustatyti savo rekomenduojamas reikšmes.

Specifiniai tyrimo atlikimo duomenys

Toliau pateikiami atitinkamų COBAS INTEGRA analizatorių tyrimo charakteristikų duomenys. Atskirose laboratorijose gauti rezultatai gali skirtis.

Glaudumas

Glaudumas buvo nustatytas naudojant žmonių mėginius ir kontrolines medžiagas pagal NCCLS EP5-T2¹⁴ reikalavimus, su atkartojamumu ir tarpiniu glaudumu (2 lygios dalys per vieną tyrimą, 2 tyrimai per dieną, 20 dienų). Buvo gauti šie rezultatai COBAS INTEGRA 700 analizatoriuje:

Atkartojamumas	Vidurkis µg/mL (µmol/L)	SD µg/mL (µmol/L)	CV %
Level 1	5.2 (36)	0.08 (0.55)	1.6
Level 2	14.7 (102)	0.15 (1.04)	1.0
Level 3	24.7 (171)	0.33 (2.29)	1.3

Tarpinis glaudumas	Vidurkis µg/mL (µmol/L)	SD µg/mL (µmol/L)	CV %
Level 1	5.2 (36)	0.13 (0.90)	2.6
Level 2	14.7 (102)	0.20 (1.39)	1.4
Level 3	24.7 (171)	4.41 (30.56)	1.7

Metodų palyginimas

Žmogaus serumo mėginių valproinės rūgšties reikšmės, gautos COBAS INTEGRA 700 analizatoriuje, naudojant COBAS INTEGRA Valproic Acid reagentą (y), buvo palygintos su reikšmėmis, gautomis naudojant rinkoje esantį FPIA metodą (x).

	FPIA
Mėginių skaičius	200
Reikšmių intervalas	min. 0.1 µg/mL maks. ≥ 35 µg/mL
Nuolydis	1.098
Sankirtos taškas	0.75 µg/mL
Koreliacijos koeficientas	0.997

Analitinis specifiškumas

COBAS INTEGRA sistemose, naudojant normalų filtruotą žmogaus serumą papildytą 18 µg/mL (125 µmol/L) valproinės rūgšties, buvo įvertintos tokios kryžmiškai reaktyvios medžiagos. Kiekviena medžiaga buvo tirta 10 kartų didžiausiomis terapinio ar normalaus intervalo reikšmėmis, vadovaujantis NCCLS apibūdintu protokolu.¹⁵ Nustatinėjant kryžinį reaktyvumą buvo atsižvelgta į tyrimo neglaudumą. Kryžminis reaktyvumas buvo apibrėžiamas kaip "nebuvo aptikta" (NA), jeigu gautos reikšmės buvo mažesnės negu tyrimo jautrumas.

$$\text{Kryžminis reaktyvumas (\%)} = \frac{100 \times (\text{tyrimo rezultatas} - \text{analitės koncentracija})}{\text{sąveikaujančios medžiagos koncentracija}}$$

Vaistas	Tirta koncentracija µg/mL	Kryžminis reaktyvumas %
Karbamazepinas	1000	NA
2-Fenil-2-etil-malonamidas (PEMA)	1000	NA
2-Propil-glutaro rūgštis	100	4.4
2-Propil-4-pentenoinė rūgštis	25	8.2

NA = neaptikta

Papildomos informacijos apie kryžminį reaktyvumą ieškokite valproinės rūgšties metodo lape.

Bet kokiai prietaiso modifikacijai pagal išdėstytą aprašą reikalinga laboratorijos validacija.

Nuorodos

- 1 Gerson B, ed. Essentials of Therapeutic Drug Monitoring New York. IGAU-SHOIN 1983:215-226.
- 2 Liu H, Montoya JL, Forman LJ, et al. Determination of free valproic acid: evaluation of the Centrifree System and comparison between high-performance liquid chromatography and enzyme immunoassay Ther Drug Monit 1992;14(5):13-521.
- 3 Kodama Y, Koike Y, Kimoto H, et al. Binding parameters of valproic acid to serum protein in healthy adults at steady state Ther Drug Monit 1992;14:55-60.
- 4 Levy RH, Shen DD. Valproic acid absorption, distribution, and excretion. Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press, Ltd. 1995;605-619.
- 5 Wang P, Izumi T, Fukuyama Y. Clinical significance of measurement of percent free valproic acid in epileptic children. J Tokyo Wom Med Coll 1993;63:E216-E219.
- 6 Lenn NJ, Robertson M. Clinical utility of unbound antiepileptic drug blood levels in the management of epilepsy Neurology 1992;42:988-990.
- 7 Dandliker WB, Feigen GA. Quantification of the antigen-antibody reaction by the polarization of fluorescence. Biochem Biophys Res Comm 1961;5:299-304.
- 8 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 9 Bourgeois BFD. Pharmacologic interactions between valproate and other drugs. Am J Med 1988;84(suppl 1A):29-33.
- 10 Cramer JA, Mattson RH, Bennett DM, et al. Variable free and total valproic acid concentrations in sole- and multi-drug therapy. Ther Drug Monit 1986;8(4):411-415.
- 11 Gidal BE, Collins DM, Beinlich BR. Apparent valproic acid neurotoxicity in a hypoalbuminemic patient. The Annals of Pharmacotherapy 1993;27(1):32-35.
- 12 Battino O, Croci D, Granata T, et al. Changes in unbound and total valproic acid concentrations after replacement of carbamazepine with oxcarbazepine. Ther Drug Monit 1992;14:376-379.
- 13 Patrick CH. Therapeutic drug monitoring in neonates Neonatal Network 1995;12(2):21-26.
- 14 National Committee for Clinical Laboratory Standards. User Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Tentative Guideline. Villanova, PA.: NCCLS;1992;4(12). NCCLS Publication EP5-T2.
- 15 National Committee for Clinical Laboratory Standards. Interference Testing in Clinical Chemistry; Proposed Guideline. Villanova, PA.: NCCLS; 1986;6(13). NCCLS Publication EP7-P.

Šiuose informaciniuose lapeliuose kaip dešimtainės trupmenos skyriklis visada naudojamas taškas, skiriantis sveikąjį skaičių nuo dešimtainės trupmenos skaitmenų. Tūkstančių skyrikliai nenaudojami.

Simboliai

Roche Diagnostics papildomai naudoja šiuos simbolius ir ženklus, be išvardintų standarte ISO 15223-1.

CONTENT



GTIN

Rinkinio turinys

Tūris po atskiedimo arba maišymo

Visuotinis prekybos identifikacijos numeris
(angl. Global Trade Item Number)

Reikšmingi papildymai ar pakeitimai yra pažymėti pakeitimų juosta parašėje.

© 2014, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

JAV platina:

Roche Diagnostics, Indianapolis, IN

JAV vartotojų techninė pagalba 1-800-428-2336

