

REF	CONTENT		Analizatorius (-iai), su kuriuo (-iais) galima naudoti <b>cobas c</b> kasetę (-es)
20767174 322	Acetaminophen (150 tyrimų)	Sistemos-ID 07 6717 4	COBAS INTEGRA 400 plus COBAS INTEGRA 800
20758809 122	COBAS Acetaminophen Calibrator Calibrators A-B (2 x 3 mL)	Sistemos-ID 07 5880 9	
04521536 190	TDM Control Set Level I (2 x 5 mL) Level II (2 x 5 mL) Level III (2 x 5 mL)	Sistemos-ID 07 6900 2 Sistemos-ID 07 6901 0 Sistemos-ID 07 6902 9	

## Lietuvių

## Sistemos informacija

Tyrimas ACETA, tyrimo ID 0-117

## Paskirtis

Kiekybinis diagnostinis in vitro tyrimas, skirtas toksinės acetaminofeno koncentracijos nustatymui žmogaus serume arba heparinizuotoje plazmoje, naudojant COBAS INTEGRA sistemas.

## Santrauka

Acetaminofenas yra dažnai naudojama vaistinė medžiaga, įeinanti į daugelio vaistų sudėtį dėl savo analgetinio ir antipiretinio poveikio.<sup>1</sup> Lėtinis perteklinis acetaminofeno naudojimas gali būti hepatotoksiškas ir nefrotoksiškas.<sup>2,3</sup> Negydomas perdozavimas gali nulemti sunkų kepenų pažeidimą ir kepenų nepakankamumą.<sup>4,5,6</sup> Ankstyva acetaminofeno sukeltos hepatotoksiškumo diagnostika yra svarbi, kadangi gydymo pradėjimas per 16 valandų nuo suvartojimo sumažina kepenų pažeidimo galimybę ir mirtingumą.<sup>7</sup> Taigi reikalingas greitas ir tikslus acetaminofeno koncentracijos tyrimas.

## Tyrimo principas

Fermentinis metodas

COBAS INTEGRA terapinės vaistų stebėsenos matavimai atliekami COBAS INTEGRA sistemose, taikant fermentinę reakciją. Acetaminofenas yra arilacilamidazės suskaidomas į p-aminofenolį ir acetatą. Toliau, veikiant o-krezolio ir periodato katalizatoriams, p-aminofenolis yra verčiamas į indofenolį. Indofenolio susidarymas yra nustatomas kolorimetriškai. Absorbcijos pokytis yra tiesiogiai proporcingas kiekybinei vaisto koncentracijai serume.

## Reagentai - darbiniai tirpalai

- R1** Fermentinis reagentas  
Arilacilamidazė (bakterijų) ≥ 7000 U/L, o-krezolis 3.75 mmol/L
- R2** Katalizuojantis reagentas  
Natrio periodatas 3.75 mmol/L

R1 yra A pozicijoje, o R2 yra B pozicijoje.

## Atsargumo priemonės ir įspėjimai

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

## Reagentų paruošimas

Paruoštas naudojimui

## Laikymo sąlygos ir stabilumas

Tinkamumo laikas 2-8 °C temperatūroje Žr. galiojimo datą ant **cobas c** pakuotės etiketės

COBAS INTEGRA 400 plus sistema

Naudojant analizatoriuje 10-15 °C temperatūroje 12 savičių

COBAS INTEGRA 800 sistema

Naudojant analizatoriuje 8 °C temperatūroje 21 savaitė

Naudojimo analizatoriuje stabilumo periodas prasideda **cobas c** pakuotės atidarymo momentu.

## 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 heparinizuota 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 pirminiuose mėgintuvėliuose (mėginių surinkimo sistemose), laikykitės mėgintuvėlių gamintojo instrukcijų.

Prieš atlikdami tyrimą, mėginius su nuosėdomis centrifuguokite.

Mėginiai turėtų būti ištiriami per 8 valandas po paėmimo, jei laikomi kambario temperatūroje. Jei mėginius būtina saugoti vėlesniam naudojimui, jie gali būti laikomi 2-8 °C temperatūroje iki 48 valandų arba -20 °C temperatūroje 4 savaites.<sup>8</sup> Mėginiai neturėtų būti kartotinais atšaldomi ir atšildomi.

Prieš tirdami kelis kartus apverskite atšildytus mėginius.

## Pateiktos medžiagos

Apie reagentus skaitykite skyriaus „Reagentai - darbiniai tirpalai“.

## Tyrimas

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

## Pritaikymas serumui ir plazmai

## COBAS INTEGRA 400 plus tyrimo apibūdinimas

Matavimo režimas	Absorbcija
Abs. skaičiavimo režimas	Kinetinis
Reakcijos režimas	R1/R2-S
Reakcijos kryptis	Padidėjimas
Bangos ilgis A	629 nm
Kalk. pirmas/paskutinis	32/58
Vienetai	µg/mL

## Išpilstymo parametrai

		Skiediklis (H <sub>2</sub> O)
R1	50 µL	
R2	50 µL	
Mėginy	2.5 µL	20 µL
Bendras tūris	122.5 µL	

## COBAS INTEGRA 800 tyrimo apibrėžimas

Matavimo režimas	Absorbcija
Abs. skaičiavimo režimas	Kinetinis
Reakcijos režimas	R1/R2-S
Reakcijos kryptis	Padidėjimas

Bangos ilgis A	629 nm	
Kalk. pirmas/paskutinis	48/90	
Vienetai	µg/mL	
<b>Išpilstymo parametrai</b>		
		Skiediklis (H <sub>2</sub> O)
R1	50 µL	
R2	50 µL	
Mėginys	2.5 µL	20 µL
Bendras tūris	122.5 µL	

Prietaiso nustatymuose matavimo ribos yra apibrėžtos kaip 0-298 µg/mL dėl koreliacijos kompensavimo 2.

### Kalibravimas

Kalibratorius	COBAS Acetaminophen calibrator Calibrators A-B
Acetaminofeno konc.	0, 300 µg/mL (0, 1986 µmol/L)
Kalibravimo režimas	Tiesinė regresija
Kalibravimo pakartojimas	Rekomenduojamas dubliavimas
Kalibravimo intervalas	COBAS INTEGRA 400 plus analizatorius: Su kiekviena <b>cobas c</b> pakuote ir kas 2 savaites COBAS INTEGRA 800 analizatorius: Su kiekviena <b>cobas c</b> pakuote ir kas 3 savaites

Kalibracijos kreivė turi būti paruošta naudojant COBAS Acetaminophen kalibratorius. Kalibratoriai CAL/QC stove turi būti išdėliojami nuo didesnės koncentracijos (B) pirmos, iki mažesnės (A) - paskutinės. Ši kreivė COBAS INTEGRA sistemų yra išlaikoma atmintyje ir atkurama vėlesniam naudojimui.

Atsekamumas: COBAS Acetaminophen kalibratoriai yra paruošti su žinomais kiekiais acetaminofeno normaliam žmogaus serumo 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	TDM Control Set
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. Gautas reikšmės turėtų patekti 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.

### Skaičiavimas

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 × 6.62 = µmol/L<sup>9</sup>

### Apribojimai - poveikiai

Informacijos apie medžiagas, kurių kryžminis reaktyvumas su šiuo tyrimu buvo ištirtas, ieškokite šio pakuotės lapelio Analitinio specifiškumo 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 300 µg/mL (1986 µmol/L), sistemos bus pažymėti ir turėti būti pakartotinai ištirti po tinkamo originalaus mėginio rankinio skiedimo naudojant nulinį kalibratorių.

1. Kriterijus: Vertės suradimas ± 1 µg/mL (6.6 µmol/L) pradinės reikšmės, acetaminofeno koncentracijai esant apytiksliai 5 µg/mL (33.1 µmol/L).

Gelta:<sup>10</sup> Tiriant pacientų su gelta mėginius įvyksta sąveik (I indeksas > 1, apytikslė bilirubino koncentracija 17 µmol/L arba 1.0 mg/dL).

Hemolizė:<sup>10</sup> Tiriant hemolizuotus mėginius įvyksta sąveika (H indeksas > 10, apytikslė hemoglobino koncentracija 6.2 µmol/L arba 10 mg/dL).

Lipemija (Intralipidai):<sup>10</sup> Jokio reikšmingo poveikio, L indekso reikšmei esant iki 1000. Tarp L indekso (atitinka turbidiskumą) ir trigliceridų koncentracijos koreliacija yra silpna.

2. Kriterijus: Vertės suradimas ± 10 % pradinės reikšmės, acetaminofeno koncentracijai esant 30 µg/mL (199 µmol/L).

Gelta:<sup>10</sup> Jokio reikšmingo poveikio, I indekso reikšmei esant iki 9 (apytikslė konjuguoto ir nekonjuguoto bilirubino koncentracija: 154 µmol/L arba 9 mg/dL).

Hemolizė:<sup>10</sup> Jokio reikšmingo poveikio, H indekso reikšmei esant iki 200 (apytikslė hemoglobino koncentracija: 124 µmol/L arba 200 mg/dL).

Lipemija (Intralipidai):<sup>10</sup> Jokio reikšmingo poveikio, L indekso reikšmei esant iki 1800. Tarp L indekso (atitinka turbidiskumą) ir trigliceridų koncentracijos koreliacija yra silpna.

3. Kriterijus: Vertės suradimas ± 10 % pradinės reikšmės, acetaminofeno koncentracijai esant 50 µg/mL (331 µmol/L).

Gelta:<sup>10</sup> Jokio reikšmingo poveikio, I indekso reikšmei esant iki 12 (apytikslė konjuguoto ir nekonjuguoto bilirubino koncentracija: 205 µmol/L arba 12 mg/dL).

Hemolizė:<sup>10</sup> Jokio reikšmingo poveikio, H indekso reikšmei esant iki 350 (apytikslė hemoglobino koncentracija: 217 µmol/L arba 350 mg/dL).

Lipemija (Intralipidai):<sup>10</sup> Jokio reikšmingo poveikio, L indekso reikšmei esant iki 2000. Tarp L indekso (atitinka turbidiskumą) ir trigliceridų koncentracijos koreliacija yra silpna.

Bendras baltymas: Jokio reikšmingo bendro baltymo poveikio iki 14.4 g/dL<sup>a)</sup> koncentracijos

Buvo nustatyta reikšminga neigiamą sąveiką su amitriptilinu (≥ 10 %) ties 277 µg/mL.

Labai retais atvejais gamapatijos, ypač IgM tipo (Waldenström makroglobulinemija), gali sąlygoti nepatikimus rezultatus.<sup>11</sup>

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

a) išmatuota acetaminofeno koncentracijai esant apytiksliai 50 µg/mL (331 µmol/L)

### REIKALINGI VEIKSMAI

**Speciali plovimo programa:** Specialių plovimo žingsnių naudojimas yra būtinas, kai COBAS INTEGRA analizatoriuose kartu atliekamos tam tikrų tyrimų kombinacijos. Detalesnių 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

2-300 µg/mL (13.2-1986 µmol/L)

#### Matavimo reikšmių apatinės ribos

Apatinė tyrimo nustatymo riba:

2 µg/mL (13.2 µmol/L)

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

**Tikėtinos reikšmės**

Toksinis poveikis buvo stebėtas serumo koncentracijai esant > 100 µg/mL (> 662 µmol/L), tačiau dažniausiai nurodomas > 200 µg/mL (> 1324 µmol/L) toksinis intervalas. Toksinės koncentracijos gali būti efektyviau susietos su intervalu po dozės; > 200, > 100, ir > 50 µg/mL (> 1324, > 662, ir > 331 µmol/L) serumo koncentracijos atitinka toksines koncentracijas po, atitinkamai, 4, 8, ir 12 valandų.<sup>12</sup>

Terapinis intervalas svyruoja ir nurodomas kaip 10-30 µg/mL (66-198 µmol/L).<sup>7</sup>

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 kontrolines medžiagas pagal NCCLS EP5-T2<sup>13</sup> reikalavimus su atkartojamumu ir tarpiniu glaudumu (2 lygios dalys per vieną tyrimą, 2 tyrimai per dieną, 20 dienų). Toliau pateikiami rezultatai, gauti COBAS INTEGRA 700 analizatoriuje.

Atkartojamumas	Vidurkis µg/mL (µmol/L)	SD µg/mL (µmol/L)	CV %
Level 1	9.9 (66)	0.6 (4)	5.8
Level 2	32.9 (218)	0.3 (2)	0.9
Level 3	97.4 (645)	0.7 (5)	0.7

Tarpinis glaudumas	Vidurkis µg/mL (µmol/L)	SD µg/mL (µmol/L)	CV %
Level 1	9.9 (66)	0.7 (5)	7.5
Level 2	32.9 (218)	1.5 (10)	4.4
Level 3	97.4 (645)	4.8 (32)	4.9

**Metodų palyginimas**

Žmogaus serumo mėginių acetaminofeno reikšmės, gautos COBAS INTEGRA 800 analizatoriuje, naudojant COBAS INTEGRA Acetaminophen reagentą (y), buvo palygintos su reikšmėmis, gautomis naudojant atitinkamą reagentą Roche/Hitachi **cobas c** 501 analizatoriuje (x).

Imties dydis (n) = 115

Passing/Bablok<sup>14</sup>

Tiesinė regresija

y = 0.984x - 1.460 µg/mL

y = 0.985x - 1.399 µg/mL

r = 0.973

r = 1.00

Mėginių koncentracijos buvo nuo 6.4 iki 292 µg/dL (45 ir 1932 µmol/L).

**Analitinis specifiskumas**

COBAS INTEGRA sistemose, naudojant normalų žmogaus serumą papildytą 100 µg/mL (662 µmol/L) acetaminofeno, buvo įvertintos tokios kryžmiškai reaktyvios, struktūriškai panašios ir/ar kartu skiriamos medžiagos. Kiekviena medžiaga buvo tirta 10 kartų didžiausiomis terapinio ar normalaus intervalo reikšmėmis, vadovaujantis NCCLS apibūdintu protokolu.<sup>15</sup> Nustatinėjant kryžminį reaktyvumą buvo atsižvelgta į tyrimo neglaudumą. Kryžminis reaktyvumas buvo apibrėžiamas kaip "nebuvo aptikta" (NA), jeigu gautos reikšmės buvo mažesnės negu tyrimo jautrumas.

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

Vaistas	Tirta koncentracija µg/mL	Kryžminis reaktyvumas %
Acetaminofeno gliukuronidas	300	NA
4-Acetamidotiofenolis	300	NA
Acetanilidas	300	NA

**Vaistas**

Tirta koncentracija  
µg/mL

Kryžminis reaktyvumas  
%

Acetofenetidinas	300	12.2
Amfetaminas	135	NA
Benzoinė rūgštis	1000	NA
Kofeinas	1000	NA
Chlorfeniraminas	100	NA
Chlorpromazinas	100	NA
Chlorzoksazonas	500	NA
Cistaminas	500	NA
Difenhidraminas	500	NA
Ibuprofenas	500	NA
Imipraminas	280	NA
Indometacinas	500	NA
Metioninas	500	NA
N-Acetilbenzochinoniminas	300	45.7
N-Acetilcisteinas	500	NA
Naprosinas	500	NA
p-Fenetidinas	137	31.1
Fenobarbitalis	400	NA
Prometazinas	500	NA
Salicilatas	1000	NA
Salicilamidas	1000	0.1
Teofilinas	300	0.6

NA = nebuvo aptikta

Bet kokiai prietaiso modifikacijai pagal išdėstytą aprašą reikalinga laboratorijos validacija.

**Nuorodos**

- 1 Ameer B, Greenblatt DJ. Acetaminophen. Ann Intern Med 1977;87:202.
- 2 Barker JD, de Carle DJ, Annas S. Chronic excessive acetaminophen use and liver damage. Ann Intern Med 1977;87:299.
- 3 Prescott LF. The nephrotoxicity and hepatotoxicity of antipyretic analgesics. Brit J Clin Pharmacol 1979;7:453.
- 4 Black M. Acetaminophen hepatotoxicity. Gastroent 1980;78:382.
- 5 Ambre J, Alexander M. Liver toxicity after acetaminophen ingestion. J Am Med Assoc 1977;238:500.
- 6 Meredith TJ, Vale JA. In: Poisoning; Diagnosis and Treatment 1981;104.
- 7 Tietz NW. In: Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia, PA 1986.
- 8 Data on file at Roche Diagnostics.
- 9 Tietz NW. Fundamentals of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1987:969.
- 10 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 11 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 12 Rumack BH. Acetaminophen overdose. Arch Intern Med 1981;141:380.
- 13 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.

# ACETA

## Acetaminofenas

- 14 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.
- 15 National Committee for Clinical Laboratory Standards. Interference Testing in Clinical Chemistry; Proposed Guideline. Villanova, PA.: NCCLS; 1986;6(13). NCCLS Publication EP7-P.

Pagrindinis šaltinis: Kociancic T, Reed M. Acetaminophen Intoxication and Length of Treatment: How Long is Long Enough? Pharmacotherapy 2003;23(8):1052-1059.

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	Rinkinio turinys
→	Tūris po atskiedimo arba maišymo
GTIN	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

