

REF	CONTENT		Analizatorius (-iai), su kuriuo (-iais) galima naudoti <b>cobas c</b> kasetę (-es)
20737860 322	Phenobarbital (200 tyrimų)	Sistemos-ID 07 3786 0	COBAS INTEGRA 400 plus COBAS INTEGRA 800
03375790 190	Preciset TDM I Calibrators A-F (6 × 1 × 5 mL) Diluent (1 × 10 mL)	Sistemos-ID 07 6830 8	
04521536 190	TDM Control Set Level I (2 × 5 mL) Level II (2 × 5 mL) Level III (2 × 5 mL)	Sistemos-ID 07 6900 2 Sistemos-ID 07 6901 0 Sistemos-ID 07 6902 9	
20720720 322	COBAS FP Sample Dilution Reagent II (1 × 200 mL)	Sistemos-ID 07 2072 0	

## Lietuvių

## Sistemos informacija

Tyrimas PHNOM, tyrimo ID 0-286.

## Paskirtis

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

## Santrauka

Fenobarbitalis yra vienas dažniausiai naudojamų vaistų, skirtų grand mal tipo, psichomotorinės epilepsijos ir kitų židininės epilepsijos formų gydymui. Vaisto koncentracijos serume stebėsenai yra būtina, siekiant maksimalios traukulių kontrolės, tuo pačiu palaikant minimalią koncentraciją kraujyje tam, kad būtų išvengta neigiamų pašalinių poveikių.<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup> Kaip ir kitų antikonvulsivių vaistų atvejais, yra būtina individualizuoti dozavimą kiekvienam pacientui.<sup>10</sup>

## Tyrimo principas

Fluorescencinės poliarizacijos principas

COBAS INTEGRA terapinės vaistų stebėsenos matavimai atliekami COBAS INTEGRA sistemose, naudojantis fluorescencinės poliarizacijos principu. Kai fluorescuojanti molekulė, arba fluoroformas, 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 fluoroformo 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, laikotarpis tarp sujaudinimo ir emisijos makromolekulė apsisuks tik labai nedaug ir išspinduliuota šviesa bus poliarizuota.<sup>11</sup> Fluorescencinė poliarizacija yra atkurama vaisto koncentracijos funkcija ir yra tinkama kiekybiniam vaisto koncentracijos nustatymui serume, skirtam terapinei vaisto stebėsenai.

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

## Reagentai - darbiniai tirpalai

- R1** Antikūnų reagentas  
Monokloniniai antikūnai prieš fenobarbitalį (pelės) buferyje, pH 7.5, su stabilizatoriumi ir konservantu.
- SR** Sekamasis reagentas  
Fluoresceinu žymėtas fenobarbitalio derivatas buferyje, pH 6.5, su stabilizatoriumi ir konservantu.

R1 yra B pozicijoje, o SR yra C pozicijoje.

## Atsargumo priemonės ir įspėjimai

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

## COBAS INTEGRA 800 sistema

Naudojant analizatoriuje 8 °C temperatūroje 26 savaitės

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 turėtų būti laikomi šaldytuve 2-8 °C temperatūroje iki 48 valandų arba -20 °C ar žemesnėje temperatūroje ilgesniam laikui. Mėginiai neturėtų būti kartotinai atšaldomi ir atšildomi.

Prieš tirdami kelis kartus apverskite atšildytus mėginius.

## Pateiktos medžiagos

Apie reagentus skaitykite skyriuje „Reagentai - darbiniai tirpalai“.

## Reikalingos (bet nepateikiamos) medžiagos

COBAS FP Sample Dilution Reagent (SDR II), Kat. Nr. 20720720 322 SDR II yra patalpinamas kaip specialus skiediklis į iš anksto jam skirtą stovą vietą ir yra stabilus 7 dienas COBAS INTEGRA 400 plus/800 analizatoriuose.

## 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	FP
Reakcijos režimas	R1-SDR/S-SR
Bangos ilgis	sujaudinimas 485 nm

	emisija	515 nm
Nuskaitymo ciklas		29/45
tuščias/tyrimas		
Vienetas		µg/mL

**Išpilstymo parametrai**

		Skiediklis (H <sub>2</sub> O)
R1	140 µL	10 µL
Mėginys	2 µL	5 µL
Specialus skiediklis SDR II	23 µL	
SR	10 µL	10 µL
Bendras tūris	200 µL	

**COBAS INTEGRA 800 tyrimo apibrėžimas**

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

**Išpilstymo parametrai**

		Skiediklis (H <sub>2</sub> O)
R1	140 µL	10 µL
Mėginys	2 µL	5 µL
Specialus skiediklis SDR II	23 µL	
SR	10 µL	10 µL
Bendras tūris	200 µL	

**Kalibravimas**

Kalibratoriai	Preciset TDM I
	Kalibratoriai A-F
Kalibravimo režimas	Logit/log 5
Kalibravimo pakartojimas	Rekomenduojamas dubliavimas
Nuokrypis žemas/aukšas	< 10 %, esant ≥ 5 µg/mL (≥ 22 µmol/L)
Kalibravimo intervalas	Kiekvienai partijai, kas 20 savičių ir kaip reikalaujama kokybės kontrolės procedūrose

Kalibracijos kreivė turi būti paruošta naudojant Preciset TDM I kalibratorius. 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: Preciset TDM I kalibratoriai yra paruošti su žinomais kiekiais fenobarbitalio normaliam 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	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. Gautos reikšmės turėtų patekti į nustatytas ribas. Kiekviena laboratorija turi numatyti korekcines priemones, kurių reikėtų 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 × 4.31 = µmol/L

**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 didžiausio kalibratoriaus, sistemos bus pažymėti ir turėti būti pakartotinai ištirti po tinkamo originalaus mėginio skiedimo su Preciset TDM I Diluent (0 µg/mL). Mėginiai su dideliu fluorescenciniu fonu ar tie, kurių poliarizacijos reikšmės yra didesnės už nulinio kalibratoriaus, taip pat bus sistemos pažymėti.

**Serumas/plazma**

Kriterijus: Vertės suradimas ± 10 % pradinės reikšmės ribose, fenobarbitalio koncentracijai esant 8.7 µg/mL (37.5 µmol/L) ir 32 µg/mL (138 µmol/L).

Gelta:<sup>12</sup> Jokio reikšmingo poveikio, bilirubino koncentracijai esant iki 657 µmol/L arba 38.4 mg/dL.

Hemolizė:<sup>12</sup> Jokio reikšmingo poveikio, hemoglobino koncentracijai esant iki 621 µmol/L arba 1000 mg/dL.

Lipemija:<sup>12</sup> Jokio reikšmingo poveikio, trigliceridų koncentracijai esant iki 3193 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. 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**

COBAS INTEGRA 400 plus analizatorius:

1.0-60 µg/mL (4.3-259 µmol/L)

COBAS INTEGRA 800 analizatorius:

1.0-60 µg/mL (4.3-259 µmol/L)

**Matavimo reikšmių apatinės ribos**

Apatinė nustatymo riba:

1.0 µg/mL (4.3 µmol/L)

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

**Tikėtinos reikšmės**

Terapinis fenobarbitalio intervalas koreliuoja su priepuolių kontrole, taip pat ir toksinio poveikio nepasireiškimu, ir yra visuotinai priimtas nuo 10 iki 30 µg/mL (43.1 ir 129 µmol/L). Vaisto metabolizmo ir absorbcijos variacijos gali sąlygoti koncentracijos pakilimą virš 40 µg/mL (172 µmol/L) arba sumažėjimą žemiau 15 µg/mL (64.7 µmol/L).

Dažniausias su doze susijęs nepageidaujamas poveikis yra sedacija, kuriai įprastai išsivysto tolerancija. Fenobarbitalio koncentracija serume virš 40 µg/mL (172 µmol/L) dažnai susijusi su nistagmu, ataksija ir dizartrija.<sup>13,14</sup> Vartojamas didelėmis dozėmis, fenobarbitalis netgi gali sąlygoti priepuolių dažnio padidėjimą.

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-T2<sup>15</sup> reikalavimus, su atkartojamumu (n = 80) ir tarpinių glaudumų (2 lygios dalys per vieną tyrimą, 2 tyrimas 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	12.0 (51.7)	0.25 (1.08)	2.1
Level 2	23.4 (101)	0.51 (2.20)	2.2
Level 3	52.0 (224)	1.52 (6.55)	2.9

Tarpinis glaudumas	Vidurkis µg/mL (µmol/L)	SD µg/mL (µmol/L)	CV %
Level 1	12.0 (51.7)	0.26 (1.12)	2.2
Level 2	23.4 (101)	0.62 (2.67)	2.7
Level 3	52.0 (224)	2.04 (8.79)	3.9

#### Metodų palyginimas

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

	FPIA
Mėginių skaičius:	206
Reikšmių intervalas	min. 0.8 µg/mL max. 60.0 µg/mL
Nuolydis	1.036
Sankirtos taškas	-1.236 µg/mL
Koreliacijos koeficientas	0.995

#### Analitinis specifiskumas

COBAS INTEGRA sistemose, naudojant normalų žmogaus serumą papildytą 36 µg/mL (155 µmol/L) fenobarbitalio, buvo įvertintos tokios kryžiniškai reaktyvios medžiagos. Kiekviena medžiaga buvo tirta 10 kartų didžiausiomis terapinio ar normalaus intervalo reikšmėmis, vadovaujantis NCCLS apibūdintu protokolu.<sup>16</sup> Nustatinėjant kryžinį reaktyvumą buvo atsižvelgta į tyrimo neglaudumą. Kryžinis reaktyvumas buvo apibrėžiamas kaip "nebuvo aptikta" (NA), jeigu gautos reikšmės buvo mažesnės negu tyrimo jautrumas.

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

Vaistas	Tirta koncentracija µg/mL	Kryžinis reaktyvumas %
Amobarbitalis	1000	0.1
Aprobarbitalis	1000	0.0
Butabarbitalis	1000	0.4

Vaistas	Tirta koncentracija µg/mL	Kryžinis reaktyvumas %
5,5 dialilbarbiturinė rūgštis	1000	NA
Mefobarbitalis	1000	0.3
Sekobarbitalis	1000	0.1

NA = nebuvo aptikta

Panašioje studijoje, naudojant normalų žmogaus serumą papildytą 37.5 µg/mL (162 µmol/L) fenobarbitalio COBAS FARA II analizatoriuje, buvo ištirtos šios struktūriškai panašios ar potencialiai kartu skiriamos medžiagos.

Vaistas	Tirta koncentracija µg/mL	Kryžinis reaktyvumas %
Acetilsalicilo rūgštis	1000	NA
Amitriptilinas	9	NA
Barbitalis	973	NA
Butalbitalis	1000	NA
Kofeinas	1000	NA
Karbamazepinas	1000	NA
Karbamazepino-10,11-epoksidai	140	NA
Chlordiazepoksidai	30	NA
Chlorpromazinas	50	NA
Klonazepamas	1.2	NA
Diazepamas	25	NA
Etosuksimidas	1000	NA
Glutetimidas	1000	NA
Heksobarbitalis	1000	NA
5-(p-hidroksifenil)-5-fenilhidantoinas	1000	NA
Imipraminas	5	NA
Meperidinas	100	NA
Mefenitoinas	1000	NA
Metsuksimidas	400	0.1
Metiprilonas	1200	NA
Nitrazepamas	0.6	NA
Nordiazepamas	100	NA
Pentobarbitalis	1000	NA
Fensuksimidas	1000	NA
Fenilbutazonas	2500	NA
2-Fenil-2-etilmalonamidas (PEMA)	1000	NA
Fenitoinas	1000	NA
P-hidroksifenobarbitalis	200	NA
Primidonas	120	0.3
Prometazinas	0.23	NA
Teofilinas	200	NA
Tiopentalis	1000	NA
Valproinė rūgštis	1000	0.1

Bet kokiai prietaiso modifikacijai pagal išdėstytą aprašą reikalinga laboratorijos validacija.

**Nuorodos**

- 1 Johannessen SI. Antiepileptic drugs: pharmacokinetic and clinical aspects. *Thera Drug Monit* 1981;3(1):17-37.
- 2 Koch-Weser J. Serum drug concentrations in clinical perspective. *Ther Drug Monit* 1981;3(1):3-16.
- 3 Buchthal F, Lennox-Buchthal MA. In: *Antiepileptic Drugs*. Woodbury DM, Penry JK, Schmidt RP, eds. New York, NY: Raven Press 1972;193-209.
- 4 Buchthal F, Svensmark O. Serum concentration of diphenylhydantoin (phenytoin) and phenobarbital and their relation to therapeutic and toxic effects. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1971;74:117-136.
- 5 Booker HE, Hosokawa K, Burdette RD, et al. A clinical study of serum primidone levels. *Epilepsia* 1970;11:395-402.
- 6 Lund L. Anti-convulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels. *Arch Neurol* 1974;31:289-294.
- 7 Sherwin AD, Robb JP, Lechter M. Improved control of epilepsy by monitoring plasma ethosuximide. *Arch Neurol* 1973;28:178-181.
- 8 Penry JK, Smith LD, White BG. *Clinical Value and Methods*. DHEW Publication No 73-396 (NIH) USGPO, Washington, DC 1972.
- 9 Troupin A, Ojemann LM, Halpern L, et al. Carbamazepine - a double blind comparison with phenytoin. *Neurology* 1977;27:511-519.
- 10 Pippenger CE. Effective Seizure Control Requires Drug Monitoring. Battaglia BJ, ed. *Clin Chem. New Special Section*. Washington, DC: American Association of Clinical Chemistry 1980:1s and 10s.
- 11 Dandliker WB, Feigen GA. Quantification of the antigen-antibody reaction by the polarization of fluorescence. *Biochem Biophys Res Comm* 1961;5:299-304.
- 12 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- 13 Kutt H, Penry JK. Usefulness of blood levels of anti-epileptic drugs. *Arch Neurol* 1974;31:283-288.
- 14 Morselli PL. *Antiepileptic Drugs in Drug Disposition During Development*. Morselli PL, ed. New York, NY: Spectrum 1971;311-360.
- 15 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.
- 16 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

Rinkinio turinys



Tūris po atskiedimo arba maišymo

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

