

REF	CONTENT		Analizatorius (-iai), su kuriuo (-iais) galima naudoti <b>cobas c</b> kasetę (-es)
20737933 322	Valproic Acid (200 tyrimų)	Sistemos-ID 07 3793 3	COBAS INTEGRA 400 plus COBAS INTEGRA 800
03375790 190	Preciset TDM I Calibrators A-F (6 x 1 x 5 mL) Diluent (1 x 10 mL)	Sistemos-ID 07 6830 8	
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	
20720720 322	COBAS FP Sample Dilution Reagent II (1 x 200 mL)	Sistemos-ID 07 2072 0	

## Lietuvių

## Sistemos informacija

Tyrimas VALPM, tyrimo ID 0-893

## Paskirtis

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

## Santrauka

Valproinė rūgštis (dipropilacto rūgštis) pirmiausia yra naudojama petit mal tipo traukulių ir kitų generalizuotų ar dalinių sudėtinių traukulių gydymui.<sup>1</sup> Nors jos veikimo mechanizmas yra neaiškus, buvo nustatyta, kad valproinė rūgštis didina gama aminosviesto rūgšties (angl. gamma aminobutyric acid, GABA) koncentraciją smegenyse, tuo pačiu mažindama ciklinio guanozino monofosfato koncentraciją (cGMP).<sup>2</sup> Dėl galimo sunkaus nepageidaujamo poveikio, svarbu, kad valproinės rūgšties koncentracija serume terapijos metu būtų stebima.

## 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.<sup>3</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 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 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), laikykites mėgintuvėlių gamintojo instrukcijų.

Prieš atlikdami tyrimą, mėginius su nuosėdomis centrifuguokite.

Įprastinis mėginio paėmimo laikas skiriasi priklausomai nuo mėginio paėmimo būdo ir pageidaujamo piko arba minimalios reikšmės, prieš vartojant kitą vaisto dozę, matavimo.<sup>4</sup> Mėginiai turėtų būti ištirti per 2 dienas po paėmimo, jeigu laikomi 15-25 °C temperatūroje. Jei mėginiai laikomi vėlesniam tyrimui, jie turėtų būti laikomi uždaryti 2-8 °C temperatūroje iki 7 dienų arba -20 °C temperatūroje 3 mėnesius.<sup>5</sup> Venkite kartotino užšaldymo ir atšildymo.

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, laikykites šiame dokumente pateiktą analizatoriaus naudojimo instrukcijų. Specifines analizatoriui tyrimo instrukcijas skaitykite atitinkamame naudojimo 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 tuščias/tyrimas	29/45
--------------------------------------	-------

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	18 µL	
SR	15 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 tuščias/tyrimas	40/60
--------------------------------------	-------

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	18 µL	
SR	15 µL	10 µL
Bendras tūris	200 µL	

**Kalibravimas**

Kalibratoriai	Preciset TDM I Kalibratoriai A-F
Kalibravimo režimas	EkspONENTINIS 5
Kalibravimo pakartojimas	Rekomenduojamas dubliavimas
Nuokrypis žemas/aukšas	< 10 %, esant ≥ 12.5 µg/mL (≥ 87 µmol/L)

**Kalibravimo intervalas**

COBAS INTEGRA 400 plus analizatorius	Kiekvienai partijai, kas 16 savaičių ir kaip reikalaujama kokybės kontrolės procedūrose
COBAS INTEGRA 800 analizatorius	Kiekvienai partijai, kas 20 savaičių 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 valproinės rūgšties 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 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 x 6.93 = 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, valproinės rūgšties koncentracijai esant 63 µg/mL (437 µmol/L).

Gelta:<sup>6</sup> Jokio reikšmingo poveikio, bilirubino koncentracijai esant iki 657 µmol/L arba 38.4 mg/dL.

Hemolizė:<sup>6</sup> Jokio reikšmingo poveikio, hemoglobino koncentracijai esant iki 621 µmol/L arba 1000 mg/dL.

Lipemija:<sup>6</sup> Jokio reikšmingo poveikio, trigliceridų koncentracijai esant iki 1894 mg/dL.

Bendras baltymas: Jokio reikšmingo poveikio, bendro baltymo koncentracijai esant 2-12 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:  
2.4-150 µg/mL (17-1040 µmol/L)

COBAS INTEGRA 800 analizatorius:  
3.15-150 µg/mL (22-1040 µmol/L)

**Matavimo reikšmių apatinės ribos**

Apatinė tyrimo nustatymo riba

COBAS INTEGRA 400 plus analizatorius:

2.4 µg/mL (16.8 µmol/L)

COBAS INTEGRA 800 analizatorius:

3.15 µg/mL (22 µmol/L)

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

**Tikėtinos reikšmės**

Terapinė valproinės rūgšties koncentracija serume yra nuo 50 iki 100 µg/mL (347-693 µmol/L), o toksinė > 150 µg/mL (> 1040 µmol/L).<sup>1,7,8</sup>

Nepageidaujamas valproinės rūgšties terapijos poveikis apima kepenų disfunkciją, pykinimą, vėmimą, nevirškinimą, sedaciją, stuporą ir, tam tikrais atvejais, pacientams gali išsivystyti psichiatriniai simptomai.<sup>2,9</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 žmonių mėginius ir kontrolines medžiagas pagal NCCLS EP5-T2<sup>10</sup> reikalavimus, su atkartojamumu (n = 80) ir tarpiniu glaudumu (2 lygios dalys per vieną tyrimą, 2 tyrimas per dieną, 20 dienų). Buvo gauti šie rezultatai:

**COBAS INTEGRA 400 plus analizatorius**

Atkartojamumas	Vidurkis µg/mL (µmol/L)	SD µg/mL (µmol/L)	CV %
1 koncentracija	35.2 (246)	1.0 (6.93)	2.8
2 koncentracija	78.7 (550)	2.6 (18.02)	3.3
3 koncentracija	126 (879)	3.7 (25.64)	3.0

Tarpinis glaudumas	Vidurkis µg/mL (µmol/L)	SD µg/mL (µmol/L)	CV %
1 koncentracija	35.2 (246)	1.5 (10.40)	4.1
2 koncentracija	78.7 (550)	3.3 (22.87)	4.2
3 koncentracija	126 (879)	5.6 (38.81)	4.4

**COBAS INTEGRA 800 analizatorius**

Atkartojamumas	Vidurkis µg/mL (µmol/L)	SD µg/mL (µmol/L)	CV %
1 koncentracija	26.2 (182)	0.46 (3.19)	1.7
2 koncentracija	60.1 (416)	1.05 (7.28)	1.7
3 koncentracija	102.0 (707)	2.46 (17.05)	2.4

Tarpinis glaudumas	Vidurkis µg/mL (µmol/L)	SD µg/mL (µmol/L)	CV %
1 koncentracija	26.2 (182)	0.61 (4.23)	2.3
2 koncentracija	60.1 (416)	1.26 (8.73)	2.1
3 koncentracija	102.0 (707)	2.46 (17.05)	2.4

**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

207

Mėginių skaičius:

Reikšmių intervalas	min.	3.2 µg/mL
	max.	≥ 150 µg/mL
Nuolydis		0.956
Sankirtos taškas		0.243 µg/mL
Koreliacijos koeficientas		0.997

**Analitinis specifiškumas**

COBAS INTEGRA sistemose, naudojant normalų žmogaus serumą papildytą 112 µg/mL (776 µmol/L) valproinės rūgšties, buvo įvertintos tokios kryžiniškai reaktyvios medžiagos. Kiekviena medžiaga buvo tirta 10 kartų didžiausiomis terapinio ar normalaus intervalo reikšmėmis, vadovaujantis NCCLS apibūdintu protokolu.<sup>11</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.

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

Vaistas	Tirta koncentracija µg/mL	Kryžinis reaktyvumas %
Karbamazepinas	140	NA
Etosuksimidas	1000	NA
2-Fenil-2-etil-malonamidas (PEMA)	100	NA
2-Propil-glutarų rūgštis	100	9.5
2-Propil-4-pentenoinė rūgštis	100	27.2
Fenobarbitalis	400	NA
Fenitoinas	200	NA

NA = nebuvo aptikta

Panašioje studijoje, naudojant normalų žmogaus serumą papildytą 75 µg/mL (520 µmol/L) valproinės rūgšties COBAS FARA II analizatoriuje, buvo įširtos šios struktūriškai panašios ar potencialiai kartu skiriamos medžiagos.

Vaistas	Tirta koncentracija µg/mL	Kryžinis reaktyvumas %
Karbamazepino-10,11-epoksidai	140	NA
Klonazepamas	1.2	NA
Diazepamas	25	NA
Primidonas	120	NA
Salicilatas	100	NA

NA = nebuvo aptikta

Bet kokiai prietaiso modifikacijai pagal išdėstytą aprašą reikalinga laboratorijos validacija.

**Nuorodos**

- Gerson B, ed. Essentials of Therapeutic Drug Monitoring New York. IGAKU-SHOIN 1983:215-226.
- Boeckx RL. In: Moyer TP, Boeckx RL, eds. Applied Therapeutic Drug Monitoring. Washington DC: The American Association for Clinical Chemistry 1984;79-81.
- Dandliker WB, Feigen GA. Quantification of the antigen-antibody reaction by the polarization of fluorescence. Biochem Biophys Res Comm 1961;5:299-304.
- Jacobs DS, Kasten BL, DeMott WR, et al. eds. Laboratory Test Handbook. Stow, Ohio: Lexi-Comp Inc 1990.

- 5 Guder WG, Fonseca-Wollheim F, Heil W, et al. Maximum permissible transport and storage times for analysis of blood (serum, plasma), urine and cerebrospinal fluid. DG Klinische Chemie Mitteilungen 1995;26:205-224.
- 6 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 7 Gerson B. In: Moyer TP, Boeckx RL, eds. Applied Therapeutic Drug Monitoring. Washington DC: The American Association for Clinical Chemistry 1984:416.
- 8 Mihaly GW, Vajda FJ, Miles JL, et al. Single and chronic dose pharmacokinetic studies of sodium valproate in epileptic patients. Eur J Clin Pharm 1979;16:19-23.
- 9 Baselt RC. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 2nd ed. Davis, CA: Biomedical Publications 1982;765-768.
- 10 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.
- 11 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