

REF	CONTENT		Analizatorius (-iai), su kuriuo (-iais) galima naudoti cobas c kasetę (-es)
04490932 190	ONLINE TDM Phenytoin (100 tyrimų)	Sistemos-ID 07 6925 8	Roche/Hitachi cobas c 311, cobas c 501/502
05108411 190	ONLINE TDM Phenytoin (200 tyrimų)	Sistemos-ID 07 6925 8	
03375790 190	Preciset TDM I calibrators 1) CAL A-F (1 x 5 mL) 2) Diluent (1 x 10 mL)	Kodai 691-696	
04521536 190	TDM Control Set 1) Level I (2 x 5 mL) 2) Level II (2 x 5 mL) 3) Level III (2 x 5 mL)	Kodas 310 Kodas 311 Kodas 312	

Lietuvių

Sistemos informacija

Skirta **cobas c** 311/501 analizatoriams:

PHNY2: ACN 772

Skirta **cobas c** 502 analizatoriui:

PHNY2: ACN 8772

Paskirtis

Kiekybinis in vitro tyrimas, skirtas fenitoino koncentracijos nustatymui žmogaus serume ir plazmoje, naudojant Roche/Hitachi **cobas c** sistemas.

Santrauka

Fenitoinas (difenilhidantoinas) plačiai naudojamas pacientų, sergančių grand mal epilepsija (didžiąja motorine), žieviniais židininiais traukuliais ir temporalinės skilties epilepsija, traukulių kontrolei.¹ Koncentracijos serume stebėsena yra būtina siekiant maksimalios traukulių kontrolės tuo pačiu palaikant minimalią koncentraciją kraujyje.^{1,2,3,4,5,6,7} Dėl individualių absorbcijos ir ir metabolizmo variacijų, optimali koncentracija gali skirtis.

Tyrimo principas

Tyrimas yra pagrįstas kinetine mikrodalelių sąveika tirpale (angl. kinetic interaction of microparticles in a solution, KIMS). Fenitoino antikūnai yra kovalentiniais ryšiais sujungti su mikrodalelėmis, o vaisto derivatas - su makromolekulėmis. Kinetinė mikrodalelių sąveika tirpale yra indukuojama jungiantis vaisto konjugatui su antikūnais, esančiais ant mikrodalelių, ir slopinama mėginyje esant fenitoino. Serumo mėginyje įvyksta konkurencinė reakcija tarp vaisto konjugato ir fenitoino dėl jungimosi prie fenitoino antikūnų, esančių ant mikrodalelių. Susidariusi kinetinė mikrodalelių sąveika yra atvirkščiai proporcinga vaisto koncentracijai mėginyje.

Reagentai - darbiniai tirpalai

- R1** Fenitoino konjugatas; piperazino-N,N'-bis (etanesulfoninės rūgšties) (PIPES) buferis, pH 7.3; stabilizatorius; konservantas
- R2** Antikūnai prieš fenitoiną (pelės, monokloniniai); latekso mikrodalelės; 3-(N-morfolino) propano sulfoninės rūgšties (MOPS) buferis, pH 7.4; stabilizatorius; konservantas

R1 yra B pozicijoje, o R2 yra C pozicijoje.

Atsargumo priemonės ir įspėjimai

Skirta naudoti in vitro diagnostikai.

Laikykites įprastų atsargumo priemonių, būtinų dirbant su visais laboratorijos reagentais.

Visos atliekos turi būti tvarkomos laikantis vietos reikalavimų. Saugos duomenų lapas pateikiamas profesionaliems naudotojams paprašius.

Skirta JAV: Tik specialiam naudojimui.

Reagentų paruošimas

Paruoštas naudojimui

Prieš naudojimą atsargiai kelis kartus apverskite talpyklę, kad užtikrintumėte reagento komponentų susimaišymą.

Laikymo sąlygos ir stabilumas

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

Naudojamo ir šaldomo analizatoriuje: 12 savaičių

Neužšaldykite.

Mėginių surinkimas ir paruošimas

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

Buvo patikrinti ir yra priimtini tik toliau išvardyti mėginiai.

Serumas: Serumą surinkite naudodami standartinius mėgintuvėlius.

Plazma: Natrio arba ličio heparino, K₂- arba K₃-EDTA plazma.

Stabilumas:⁸ 4 dienos uždarius 2-8 °C arba 20-25 °C temperatūroje
12 mėnesių uždarius -20 °C temperatūroje

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.

Mėginiai neturėtų būti kartotinais atšaldomi ir atšildomi.

Prieš tirdami kelis kartus apverskite atšildytus mėginius.

Įprastinis mėginio paėmimo laikas skiriasi priklausomai nuo pageidaujamos piko arba minimalios reikšmės, prieš vartojant kitą vaisto dozę, matavimo.⁹ Dėl stebėto tyrimo kryžminio reaktyvumo su fosfenitoinu, rekomenduojama, kad mėginiai, skirti fenitoino koncentracijos tyrimams, būtų surinkti mažiausiai 2 valandos po intraveninės ir mažiausiai 4 valandos po intraraumeninės fosfenitoino dozės.¹⁰

Pateiktos medžiagos

Apie reagentus skaitykite skyriuje „Reagentai - darbiniai tirpalai“.

Reikalingos (bet nepateikiamos) medžiagos

Skaitykite skyriuje „Užsakymo informacija“

Bendra laboratorijos įranga

Tyrimas

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

Pritaikymų nepatvirtintų Roche veikimas nėra užtikrintas ir turi būti apibrėžtas vartotojo.

Pritaikymas serumui ir plazmai

Panaikinkite automatinę pakartotinį tyrimą (angl. Automatic Rerun) šiems pritaikymams, Utility menu, Application lange, Range kortelėje.

cobas c 311 tyrimo apibūdinimas

Tyrimo tipas	2-taškų, baigtinis
Reakcijos laikas/Tyrimo taškai	10 / 10-49
Bangos ilgis (sub/pagrindinis)	800/600 nm
Reakcijos kryptis	Padidėjimas
Vienetas	µg/mL

Phenytol

Reagentų išpilstymas	Skiediklis (H ₂ O)	
R1	93 µL	–
R2	93 µL	–
Mėginių tūriai	Mėginys	Mėginio skiedimas
		Mėginys Skiediklis (NaCl)
Normalus	1.7 µL	–
Sumažintas	1.7 µL	–
Padidintas	1.7 µL	–

cobas c 501/502 tyrimo apibūdinimas

Tyrimo tipas	2-taškų, baigtinis		
Reakcijos laikas/Tyrimo taškai	10 / 16-60		
Bangos ilgis (sub/pagrindinis)	800/600 nm		
Reakcijos kryptis	Padidėjimas		
Vienetas	µg/mL		
Reagentų išpilstymas		Skiediklis (H ₂ O)	
R1	93 µL	–	
R2	93 µL	–	
<i>Mėginių tūriai</i>	<i>Mėginys</i>	<i>Mėginio skiedimas</i>	
		<i>Mėginys</i>	<i>Skiediklis (NaCl)</i>
Normalus	1.7 µL	–	–
Sumažintas	1.7 µL	–	–
Padidintas	1.7 µL	–	–

Kalibravimas

Kalibratoriai	S1-6: Preciset TDM I kalibratoriai
Kalibravimo režimas	RCM
Kalibravimo dažnis	6-taškų kalibravimas
	- po reagentų partijos pakeitimo
	- kas 6 savaites
	- kaip reikalaujama vadovaujantis kokybės kontrolės procedūromis

Atsekamumas: Šis metodas buvo standartizuotas pagal USP patatinį standartą. Kalibratoriai yra paruošti su žinomomis fenitoino koncentracijomis normaliam žmogaus serume.

Kokybės kontrolė

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.

Skaiciavimas

Roche/Hitachi **cobas c** sistemos automatiškai apskaičiuoja kiekvieno mėginio analitės koncentraciją.

Perskaiciavimo daugiklis:¹¹ µg/mL x 3.96 = µmol/L

Apribojimai - poveikiai

Kriterijus: Vertės suradimas ± 10 % pradinės reikšmės ribose, fenitoino koncentracijai esant 5 µg/mL (19.8 µmol/L) ir 20 µg/mL (79.2 µmol/L).

Serumas/Plazma

Gelta:¹² Jokio reikšmingo poveikio, I indekso reikšmei esant iki 50 konjuguotam ir nekonjuguotam bilirubinui (apytikslė konjuguoto ir nekonjuguoto bilirubino koncentracija: 50 mg/dL arba 855 µmol/L).

Hemolizė:¹² Jokio reikšmingo poveikio, H indekso reikšmei esant iki 1000 (apytikslė hemoglobino koncentracija: 1000 mg/dL arba 621 µmol/L).

Lipemija (Intralipidai):¹² Jokio reikšmingo poveikio, L indekso reikšmei esant iki 800. Tarp L indekso (atitinka turbidiskumą) ir trigliceridų koncentracijos koreliacija yra silpna.

Jokios reikšmingo poveikio, trigliceridų koncentracijai esant iki 1000 mg/dL (11.3 mmol/L).

Reumatinis faktorius: Jokio reikšmingo poveikio, reumatinio faktoriaus koncentracijai esant iki 100 IU/mL.

Bendras baltymas: Jokio poveikio bendro baltymo koncentracijai esant iki 14 g/dL.

Kaip ir naudojant bet koki tyrimą su pelės antikūnais, egzistuoja galimybė, kad mėginyje esantys žmogaus antikūnai prieš peles (angl. human antimouse antibodies, HAMA) darys poveikį ir nulems klaidingai mažesnius rezultatus.

Retais atvejais (< 1 %), mėginiuose gali būti nenustatomų komponentų, kurie gali nulemti nespecifinę aglutinaciją tyrime. Tiriant šiuos mėginius galima gauti klaidingai žemas fenitoino reikšmes. Jeigu gaunama reikšmė, neatitinkanti paciento klinikinės būsenos, rezultatą reikėtų patvirtinti taikant alternatyvų metodą ir susisiekti su vietiniu Roche Diagnostics atstovu ar klientų techninio aptarnavimo skyriumi (Roche Customer Technical Support).

Labai retais atvejais gamapatijos, ypač IgM tipo (Waldenström makroglobulinemija), gali sąlygoti nepatikimus rezultatus.¹³

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 Roche/Hitachi **cobas c** sistemose kartu atliekamos tam tikrų tyrimų kombinacijos. Naujausias pernašos išvengimo sąrašas pateikiamas kartu su NaOH-SMS-SmpCln1+2-SCCS metodų lapais. Išsamesnių instrukcijų ieškokite naudotojo vadove. **cobas c** 502 analizatoriaus: Visa specialaus plovimo programa, skirta pemešimui išvengti, yra prieinama per **cobas** link, rankinis informacijos suvedimas nereikalingas.

Kai reikalaujama, prieš pranešant šio tyrimo rezultatus turi būti įgyvendinama specialaus plovimo/pernešimo išvengimo programa.

Apribojimai ir reikšmių ribos

Matavimų ribos

0.8-40 µg/mL (3.2-158.4 µmol/L)

Mėginius, kurių koncentracija yra virš matavimo ribų, rankiniu būdu atskieskite santykiu 1 + 1, naudodami Preciset TDM I skiediklį (0 µg/mL) ir pakartokite tyrimą. Norėdami gauti mėginio reikšmę, padauginkite rezultatą iš 2.

Matavimo reikšmių apatinės ribos

Apatinė tyrimo nustatymo riba

0.8 µg/mL (3.2 µmol/L)

Apatinė nustatymo riba parodo žemiausią išmatuojamą analitės koncentraciją, kurią galima atskirti nuo nulio. Ji apskaičiuojama kaip reikšmė, esanti 2 standartiniais nuokrypiais aukščiau žemiausio 0 µg/mL kalibratoriaus (standartas 1 + 2 SD, atkartojamumas, n = 21).

Tikėtinos reikšmės

Terapinis fenitoino intervalas yra susijęs su traukulių kontrole ir toksinio poveikio nebuvimu, ir laikomas nuo 10 iki 20 µg/mL (39.6 ir 79.2 µmol/L).^{14, 15, 16} Dėl individualių vaisto absorbcijos ir metabolizmo variacijų optimali koncentracija gali kisti ir gali viršyti 20 µg/mL (79.2 µmol/L) ar būti žemiau 10 µg/mL (39.6 µmol/L). Esant žemesnei nei 15 µg/mL (59.4 µmol/L) koncentracijai toksinis poveikis stebimas retai, tačiau koncentracijai viršijus 20 µg/mL (79.2 µmol/L) dažnai atsiranda nistagmas. Ataksija dažniausiai stebima serumo koncentracijai pasiekus nuo 25 iki 30 µg/mL (nuo 99 iki 119 µmol/L), o viršijus 40 µg/mL (158 µmol/L) kartais stebima somnolencija ir disartrija. Didelės fenitoino dozės netgi gali sukelti dažnesnius traukulius.¹⁷

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

Specifiniai tyrimo atlikimo duomenys

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

Glaudumas

Glaudumas buvo nustatytas naudojant žmogaus mėginius ir kontrolines medžiagas pagal modifikuotą NCCLS EP5-T2 protokolą (atkartojamumas $n = 63$, tarpinis glaudumas $n = 63$). Toliau pateikiami rezultatai, gauti **cobas c 501** analizatoriuje.

Serumas/Plazma

Atkartojamumas	Vidurkis		SD		CV
	$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{mol/L}$	$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{mol/L}$	
Kontrolinė medžiaga 1	6.78	26.8	0.23	0.9	3.4
Kontrolinė medžiaga 2	13.0	51.5	0.3	1.2	2.2
Kontrolinė medžiaga 3	22.9	90.7	0.6	2.3	2.5
ŽS 1	3.29	13.0	0.15	0.6	4.4
ŽS 2	20.0	79.2	0.5	1.9	2.4

Tarpinis glaudumas	Vidurkis		SD		CV
	$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{mol/L}$	$\mu\text{g/mL}$	$\mu\text{mol/L}$	
Kontrolinė medžiaga 1	6.78	26.8	0.26	1.0	3.8
Kontrolinė medžiaga 2	13.0	51.5	0.4	1.7	3.4
Kontrolinė medžiaga 3	22.9	90.7	0.8	3.3	3.6
ŽS 1	3.29	13.0	0.19	0.8	5.6
ŽS 2	20.0	79.2	0.9	3.7	4.7

Metodų palyginimas**Serumas/plazma**

Žmogaus serumo ir plazmos mėginių fenitoino reikšmės, gautos Roche/Hitachi **cobas c 501** analizatoriuje (y), buvo palygintos su reikšmėmis, gautomis naudojant atitinkamą reagentą Roche/Hitachi 917 analizatoriuje (x) ir COBAS INTEGRA 800 analizatoriuose (x).

Roche/Hitachi 917 analizatorius Imties dydis (n) = 78
 Passing/Bablok¹⁸ Tiesinė regresija
 $y = 0.946x + 0.143 \mu\text{g/mL}$ $y = 0.958x - 0.051 \mu\text{g/mL}$
 $r = 0.953$ $r = 0.993$
 Mėginių koncentracijos buvo tarp 2.81 ir 39.9 $\mu\text{g/mL}$ (11.1 ir 158 $\mu\text{mol/L}$).

COBAS INTEGRA 800 analizatorius Imties dydis (n) = 79
 Passing/Bablok¹⁸ Tiesinė regresija
 $y = 1.016x + 0.066 \mu\text{g/mL}$ $y = 1.024x + 0.127 \mu\text{g/mL}$
 $r = 0.943$ $r = 0.993$
 Mėginių koncentracijos buvo tarp 2.65 ir 39.6 $\mu\text{g/mL}$ (10.5 ir 157 $\mu\text{mol/L}$).

Analitinis specifiškumas

Šios medžiagos buvo ištirtos dėl kryžminių reakcijų.

Junginys

	Tirta koncentracija ($\mu\text{g/mL}$)	% Kryžinio reaktyvumo
Fosfenitoinas	40	28.7
m-HPPH	500	5.2

p-HPPH	500	1.7
5-(<i>p</i> -metilfenil)-fenihidantoinas	500	1.5
Amitriptilinas	3000	NA
Amobarbitalis	1000	NA
Karbamazepinas	500	NA
Karbamazepino 10,11 epoksidai	1000	NA
Chlordiazepoksidai	2000	NA
Chlorpromazinas	2500	NA
Etosuksimidas	1000	NA
Etotoinas	1000	NA
Glutetimidas	500	NA
Hidantoinas	2000	NA
10-hidroksikarbamazepinas (MHD)	150	NA
<i>p</i> -Hidroksifenobarbitalis	1000	NA
Imipraminas	4000	NA
Mefenitoinas	3000	NA
Meforbarbitalis	1000	NA
Metsuksimidas	5000	NA
Oksaprozinas	500	NA
Okskarbamazepinas (OXC)	150	NA
PEMA	1000	NA
Pentobarbitalis	1000	NA
Fenobarbitalis	2000	NA
Fensuksimidas	2000	NA
Primidonas	1000	NA
Prometazinas	1500	NA
Sekobarbitalis	1000	NA
Valproinė rūgštis	7000	NA

NA = neaptikta

Tyrimai buvo atlikti su 16 vaistų. Reikšmingo poveikio tyrimui nebuvo nustatyta.

Acetaminofenas	Doksiciklinas (tetraciklinas)
Acetilcisteinas	Ibuprofenas
Acetilsalicilo rūgštis	Levodopa
Ampicilinas-Na	Metildopa + 1.5 H ₂ O
Askorbo rūgštis	Metronidazolis
Ca-Dobesilatas	Fenilbutazonas
Cefoksitinas	Rifampicinas
Ciklosporinas	Teofilinas

Nuorodos

- Buchthal F, Lennox-Buchthal MA. In: Antiepileptic Drugs. Woodbury DM, Penry JK, Schmidt RP, eds. New York, NY: Raven Press 1972;193-209.
- 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.
- Booker HE, Hosokawa K, Burdette RD, et al. A clinical study of serum primidone levels. Epilepsia 1970;11:395-402.
- Lund L. Anti-convulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels. Arch Neurol 1974;31:289-294.

Phenytoin

- 5 Sherwin AD, Robb JP, Lechter M. Improved control of epilepsy by monitoring plasma ethosuximide. Arch Neurol 1973;28:178-181.
- 6 Penry JK, Smith LD, White BG. Clinical Value and Methods. DHEW Publication No 73-396 (NIH) USGPO, Washington, DC 1972.
- 7 Troupin A, Ojemann LM, Halpern L, et al. Carbamazepine - a double blind comparison with phenytoin. Neurology 1977;27:511-519.
- 8 Committee on patient preparation and specimen handling. Clinical Laboratory Handbook for Patient Preparation and Specimen Handling. Fascicle IV. Skokie, IL: College of American Pathologists, 1985.
- 9 Jacobs DS, Kaster BL Jr, Demott WR, et al. Laboratory Test Handbook. Stowe, OH. Lexi-Comp. Mosby 1990:812.
- 10 Kugler AR, Annesley TM, Nordblom GD, et al. Cross-reactivity of fosphenytoin in two human plasma phenytoin immunoassays. Clin Chem 1998;44:1474-1478.
- 11 Tietz NW, ed. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1995;866.
- 12 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 13 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 14 Booker HE. In: Pippenger CE, Perry JKC, Jutt H, eds. Anti-epileptic Drugs: Quantitative Analysis and Interpretation. New York, NY: Raven Press 1978;253-260.
- 15 Kalman SM, Clark DR. In: The Strategy of Therapeutic Drug Monitoring. New York, NY: Mason 1979;19-21.
- 16 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.
- 17 Kutt H, Winters W, Kokenge R, et al. Diphenylhydantoin metabolism. Blood levels and toxicity. Arch Neurol 1964;11:642-648.
- 18 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.

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

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

Papildymai, naikinimai ar pakeitimai yra pažymėti pakeitimų juosta parašėje.

© 2015, 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