

REF	CONTENT	Analizatorius (-iai), su kuriuo (-iais) galima naudoti cobas c kasetę (-es)
04491025 190	ONLINE TDM Theophylline 100 tyrimų	Sistemos-ID 07 6927 4 Roche/Hitachi cobas c 501/502
03375790 190	Preciset TDM I calibrators CAL A-F (1 x 5 mL) Diluent (1 x 10 mL)	Kodai 691-696
04521536 190	TDM Control Set Level I (2 x 5 mL) Level II (2 x 5 mL) Level III (2 x 5 mL)	Kodas 310 Kodas 311 Kodas 312

Lietuvių

Sistemos informacija

Skirta cobas c 501 analizatoriui:

THEO2: ACN 415

Skirta cobas c 502 analizatoriui:

THEO2: ACN 8415

Paskirtis

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

Santrauka

Teofilinas (1,3-dimetilksantinas) yra dažnai naudojamas bronchodilatatorius, skirtas astmos, apnėjų (laikinių asfiksijų) ir kitų obstrukcinių plaučių ligų gydymui.

Teofilino koncentracijos serume stebėsena yra ypač svarbi, kadangi individualus teofilino klirensas gali būti labai skirtingas^{1,2} ir buvo stebėti sunkaus toksiškumo atvejai be prieš tai buvusių minimalių nepageidaujamų poveikių.³ Be to, kelis veiksniai gali reikšmingai veikti teofilino eliminaciją. Teofilino eliminacija yra lėtesnė nutukusių pacientų, pacientų sergančių kepenų ligomis ir vartojančių daug angliavandenių su mažai baltymų tarpe. Neišnešioti naujagimiai pasižymi labai lėta teofilino eliminacija.⁴ Teofilino eliminacija yra greitesnė rūkančiųjų tarpe.⁵ Kartu su klinikiniais duomenimis, teofilino koncentracijos serume stebėsena gali suteikti vertingos informacijos, skirtos paciento dozės koregavimui, siekiant optimalaus vaisto poveikio išvengiant vaisto toksiškumo.

Tyrimo principas

Tyrimas yra pagrįstas kinetine mikrodalelių sąveika tirpale (angl. kinetic interaction of microparticles in a solution, KIMS). Teofilino 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 teofilino. Serumo mėginyje įvyksta konkurencinė reakcija tarp vaisto konjugato ir teofilino dėl jungimosi prie teofilino antikūnų, esančių ant mikrodalelių. Susidariusi kinetinė mikrodalelių sąveika yra atvirkščiai proporcinga vaisto koncentracijai mėginyje.

Reagentai - darbiniai tirpalai

- R1** Teofilino konjugatas; piperazino-N,N'-bis (etanesulfoninės rūgšties) (PIPES) buferis, pH 7.2; konservantas
- R2** Antikūnai prieš teofiliną (pelės, monokloniniai); latekso mikrodalelės; 3-(N-morfolino) propano sulfoninės rūgšties (MOPS) buferis, pH 7.5; 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: K₂- arba K₃-EDTA, natrio citrato, natrio, ličio arba amonio heparino plazma.

Stabilumas:⁶ 1 savaitė uždarius 2-8 °C temperatūroje
60 dienų uždarius -20 °C temperatūroje

Išvardintų rūšių mėginiai buvo tiriami, pasirinkus tyrimo metu rinkoje buvusius mėgintuvėlius, t.y. nebuvo patikrinti visų gamintojų mėgintuvėlių. 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 kartotinai 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.⁷

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

cobas c 501/502 tyrimo apibūdinimas

Tyrimo tipas 2-taškų, baigtinis

Reakcijos laikas /Tyrimo taškai 10 / 15-49

Bangos ilgis (sub/pagrindinis) 800/600 nm

Reakcijos kryptis Padidėjimas

Vienetas	µg/mL		
Reagentų išpilstymas		Skiediklis (H ₂ O)	
R1	97 µL	–	
R2	92 µL	–	
Mėginių tūriai	Mėginys	Mėginio skiedimas	
		Mėginys	Skiediklis (NaCl)
Normalus	2.0 µL	–	–
Sumažintas	2.0 µL	–	–
Padidintas	2.0 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 pamatinį standartą. Kalibratoriai yra paruošti su žinomomis teofilino koncentracijomis normaliaame 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: $^8 \mu\text{g/mL} \times 5.55 = \mu\text{mol/L}$

Apribojimai - poveikiai

Kriterijus: Vertės suradimas $\pm 10\%$ pradinės reikšmės, teofilino koncentracijai esant apytiksliai 5 ir 15 µg/mL (27.8 ir 83.3 µmol/L).

Serumas/Plazma

Gelta:⁹ Jokio reikšmingo poveikio, I indekso reikšmei esant iki 50 konjuguotam ir nekonjuguotam bilirubinui (apytikslė 855 µmol/L ir nekonjuguoto bilirubino koncentracija: 50 mg/dL arba 855 µmol/L).

Hemolizė:⁹ Jokio reikšmingo poveikio, H indekso reikšmei esant iki 1000 (apytikslė hemoglobino koncentracija: 1000 mg/dL arba 621 µmol/L).

Lipemija (Intralipidai):⁹ Jokio reikšmingo poveikio, L indekso reikšmei esant iki 300. 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 12 g/dL.

Teobrominas: jokio reikšmingo poveikio iki 49 µg/mL teobromino. Koncentracija viršijanti šią toksinę ribą gali nulemti neigiamą $> 10\%$ nuokrypį.

Labai retais atvejais gamapatijos, ypač IgM tipo (Waldenström makroglobulinemija), gali sąlygoti nepatikimus rezultatus.¹⁰

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 NaOHD-SMS-SmpCln1+2-SCCS metodų lapais. Išsamesnių instrukcijų ieškokite naudotojo vadove. **cobas c** 502 analizatorius: Visa specialaus plovimo programa, skirta pernešimui 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**

0.8-40.0 µg/mL (4.4-222 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 (4.4 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

Buvo naudotos skirtingos metodikos teofilino preparatų ir vartojimo būdų vertinimui,¹¹ vaisto farmakokinetikos tyrimams¹² ir siekiant nustatyti ryšį tarp serumo koncentracijos ir vaisto terapinio bei toksinio poveikio.¹³ Daugumai pacientų koncentracija nuo 10 iki 20 µg/mL (55.5 ir 111 µmol/L) slopina lėtinis astmos simptomus.^{14,15,16,17} Buvo stebėti reikšmingi skirtumai tarp vaisto dozės ir serumo koncentracijos tarp pacientų, gaunančių identiškas dozes.¹⁴ Pagrindinis veiksnys lemiantis šiuos skirtumus yra individualūs teofilino metabolizmo ir eliminacijos skirtumai.

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 Roche/Hitachi **cobas c** 501 analizatoriuje.

Serumas/Plazma

Atkartojamumas	Vidurkis		SD		CV
	µg/mL	µmol/L	µg/mL	µmol/L	
Kontrolinė medžiaga 1	4.25	23.6	0.07	0.4	1.7
Kontrolinė medžiaga 2	14.3	79.4	0.2	1.1	1.3
Kontrolinė medžiaga 3	34.1	189	0.4	2	1.2
ŽS 1	5.78	32.1	0.08	0.4	1.4
ŽS 2	20.0	111	0.3	2	1.4
Tarpinis glaudumas	Vidurkis		SD		CV
	µg/mL	µmol/L	µg/mL	µmol/L	
Kontrolinė medžiaga 1	4.25	23.6	0.12	0.7	2.8
Kontrolinė medžiaga 2	14.3	79.4	0.2	1.1	1.7
Kontrolinė medžiaga 3	34.1	189	0.6	3	1.9
ŽS 1	5.78	32.1	0.12	0.7	2.1
ŽS 2	20.0	111	0.4	2	1.8

Metodų palyginimas

Serumas/plazma

Žmogaus serumo ir plazmos mėginių teofilino 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) = 72
Passing/Bablok ¹⁸	Tiesinė regresija
$y = 0.975x + 0.136 \mu\text{g/mL}$	$y = 0.982x + 0.032 \mu\text{g/mL}$
$r = 0.985$	$r = 0.999$

Mėginių koncentracijos buvo tarp 3.98 ir 39.0 $\mu\text{g/mL}$ (22.1 ir 217 $\mu\text{mol/L}$).

COBAS INTEGRA 800 analizatorius	Imties dydis (n) = 72
Passing/Bablok ¹⁸	Tiesinė regresija
$y = 1.017x + 0.091 \mu\text{g/mL}$	$y = 1.013x + 0.143 \mu\text{g/mL}$
$r = 0.981$	$r = 0.999$

Mėginių koncentracijos buvo tarp 3.71 ir 39.0 $\mu\text{g/mL}$ (20.6 ir 217 $\mu\text{mol/L}$).

Analitinis specifiškumas

Šios medžiagos buvo ištirtos dėl kryžminių reakcijų.

Junginys	Tirta koncentracija ($\mu\text{g/mL}$)	% Kryžinio reaktyvumo
Aminofilinas	15	79.6
8-Chloroteofilinas	200	5.97
1,7-Dimetilksantinas	150	5.24
3-Metilksantinas	150	2.73
Efedrinas	12	1.00
Acetaminofenas	200	< 1.0
Alopurinolis	50	< 1.0
Kofeinas	150	< 1.0
Dihidroksipropil teofilinas	200	< 1.0
Difenhidraminas	10	< 1.0
Epinefrinas	16	< 1.0
β -Hidroksietil teofilinas	200	< 1.0
7- β -Hidroksipropil teofilinas	200	< 1.0
Hipoksantinas	150	< 1.0
Izoproterenolis	50	< 1.0
1-Metilurinė rūgštis	400	< 1.0
Fenobarbitalis	200	< 1.0
Fenilbutazonas	400	< 1.0
Šlapimo rūgštis	210	< 1.0
1,3-Dimetilurinė rūgštis	700	< 0.1
Fenitoinas	200	< 0.1

Tyrimai buvo atlikti su 15 vaistų. Reikšmingo poveikio tyrimui nebuvo nustatyta.

Acetaminofenas	Doksiciklinas (tetraciklinas)
Acetilcisteinas	Ibuprofenas
Acetilsalicilo rūgštis	Levodopa
Ampicilinas-Na	Metildopa + 1.5 H_2O
Askorbo rūgštis	Metronidazolis
Ca-Dobesilas	Fenilbutazonas
Cefoksitinas	Rifampicinas

Ciklosporinas

Nuorodos

- Piafsky KM, Ogilvie RI. Drug therapy. Dosage of theophylline in bronchial asthma. *N Engl J Med* 1975;292:1218-1222.
- Leung P, Kalisker A, Bell TD. Variation in theophylline clearance rate with time in chronic childhood asthma. *J Allergy Clin Immun* 1977;59:440-444.
- Zwillich CW, Sutton FD, Neff TA, et al. Theophylline-induced seizures in adults. Correlation with serum concentrations. *Ann Intern Med* 1975;82:784-787.
- Ogilvie RI. Clinical pharmacokinetics of theophylline. *Clinical Pharmacokinetics* 1978;3:267-293.
- Hendele L, Weinberger MM. Theophylline therapeutic use and serum concentration monitoring. In: Taylor WJ, Finn AL, eds. *Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring*, I. New York, NY: Gross Townsend Frank Inc 1981;31-66.
- 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.
- Jacobs DS, Kaster BL Jr, Demott WR, et al. *Laboratory Test Handbook*. Stowe, OH. Lexi-Comp. Mosby 1990;819.
- Tietz NW, ed. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1995;878.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- Truitt EG Jr, McKusick VA, Krantz C. Theophylline blood levels after oral, rectal, and intravenous administration and correlation with diuretic action. *J Pharmacol Exp Ther* 1950;100(3):309-315.
- Mitenko PA, Ogilvie RI. Pharmacokinetics of intravenous theophylline. *Clin Pharm Therapeutics* 1973;14:509-513.
- Turner-Warwick M. Study of theophylline plasma levels after oral administration of theophylline compounds. *Br Med J* 1957;25.
- Jackson FR, Garrido R, Silverman HI, et al. Blood levels following oral administration of theophylline preparations. *Ann Allergy* 1973;31:413-419.
- Jenne JW, Wyze E, Rood FS, et al. Pharmacokinetics of theophylline: Application to adjustment of the clinical use of aminophylline. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13:349-360.
- Weinberger MM, Bronsky EA. Evaluation of oral bronchodilator therapy in asthmatic children. *J Pediatr* 1974;84:421-427.
- Weinberger MM, Riegelman S. Rational use of theophylline for bronchodilation. *N Engl J Med* 1974;291:151-153.
- 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



GTIN

Rinkinio turinys

Tūris po atskiedimo arba maišymo

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

Papildymai, naikinimai ar pakeitimai yra pažymėti pakeitimų juosta parašėje.

© 2015, Roche Diagnostics

0004491025190c501V8.0

THE02

Theophylline



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

cobas®