

REF	CONTENT		Analizatorius (-iai), su kuriuo (-iais) galima naudoti cobas c kasetę (-es)
04491041 190	ONLINE TDM Valproic Acid 100 tyrimų	Sistemos-ID 07 6913 4	Roche/Hitachi cobas c 311, cobas c 501/502
05108438 190	ONLINE TDM Valproic Acid 200 tyrimų	Sistemos-ID 07 6913 4	
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** 311/501 analizatoriams:

VALP2: ACN 207

Skirta **cobas c** 502 analizatoriui:

VALP2: ACN 8207

Paskirtis

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

Santrauka

Valproinė rūgštis (VPA; 2-propilpentanoinė rūgštis; Depakenas) yra sąlyginai naujas antikonvulsantas, kuris daugiausiai naudojamas pirminių ir antrinių generalizuotų traukulių gydymui, tačiau yra veiksmingas ir gydant absansų tipo priepuolius.^{1,2,3,4,5} Ji ypač veiksminga mioklonusų atvejais⁶ ir yra pasirenkamas vaistas gydant šviesai jautrią epilepsiją.² Nors VPA yra naudojama kartu su kitais vaistais nuo epilepsijos, naujesni tyrimai parodė gydymo pakeitimo į VPA monoterapiją naudą.^{7,8} Be to, gausėjantys įrodymai rodo, kad VPA yra veiksminga gydant afektyvius sutrikimus, ypač ličių atsparų bipolinį sutrikimą.^{9,10}

Terapinėmis koncentracijomis 90 % VPA kraujotakoje yra susijungusi su plazmos baltymais, daugiausiai albuminu.¹¹ Susijungimui būdingas įsotinumumas - esant didelėms VPA koncentracijoms, didėja laisvo vaisto frakcija.¹² Kiti junginiai gali konkuruoti su VPA dėl jungimosi su albuminu. Tiems junginiams priklauso salicilo rūgštis¹³ ir laisvos riebalų rūgštys.¹⁴ VPA koncentracija cerebrospinaliniame skystyje koreliuoja su bendra ir nesujungto vaisto koncentracija plazmoje.¹⁵

VPA β ir ω-oksidacijos bei konjugacijos metu yra verčiama į sudėtingą metabolitų mišinį.^{16,17} Kai kuriems metabolitams būdingas reikšmingas prieštraukulinis aktyvumas,^{16,17,18} tuo tarpu kiti gali būti atsakingi už kai kuriuos vaisto toksinius poveikius.¹⁹

VPA turi mažiausiai nepageidaujamų poveikių iš visų plačiai naudojamų vaistų nuo epilepsijos.^{20,21} Dažniausi nepageidaujami poveikiai yra virškinamojo trakto sutrikimai, tokie kaip pykinimas ir vėmimas. Buvo pastebėti tremoro, komos ar stuporo atvejai; jie dažniausiai atsiranda kartu skiriant kitus vaistus nuo epilepsijos. Reti kepenų nepakankamumo, į Reye panašaus sindromo, pankreatito ar trombocitopenijos atvejai, manoma, atsiranda dėl individualių reakcijų, nesusijusių su vaisto koncentracija.²⁰ VPA farmakokinetika yra variabili ir priklauso nuo vaisto formos bei skyrimo būdo, taip pat nuo individualių pasiskirstymo tūrio, metabolizmo ir klirensio skirtumų.^{13,14} Be to, kitų vaistų nuo epilepsijos skyrimas gali reikšmingai paveikti VPA metabolizmą.²² Todėl VPA koncentracijos stebėjimas gydymo metu yra būtinas ir suteikia gydytojui informacijos apie dozės pritaikymą.

Tyrimo principas

Tyrimas yra pagrįstas homogeniško imunofermentinio tyrimo technika, naudojama valproinės rūgšties (laisvos ir sujungtos su baltymais) kiekybinei analizei žmogaus serume ir plazmoje. Tyrimas yra pagrįstas vaisto, esančio mėginyje, ir vaisto, žymėto gliukozės-6-fosfato dehidrogenaze (G6PDH), konkurencija dėl antikūnų jungimosi vietų. Jungiantis su antikūnais mažėja fermento aktyvumas, tai leidžia išmatuoti mėginyje esančio vaisto koncentraciją remiantis fermento aktyvumu. Aktyvus fermentas konvertuoja oksiduotą nikotinamido adenino dinukleotidą (NAD) į NADH, atsirandant absorbcijos pokyčiui, kuris išmatuojamas spektrofotometriškai. Endogeninė serumo G6PDH nedaro įtakos, kadangi kofermentas funkcionuoja tik su tyrimo naudojamu bakteriniu (*Leuconostoc mesenteroides*) fermentu.

Reagentai - darbiniai tirpalai

R1 Antikūnas prieš valproinę rūgštį (pelės, monokloninis), G6P, NAD ir galvijų serumo albuminas buferyje

R2 Valproinė rūgštis, pažymėta bakterine G6PDH ir galvijų serumo albuminas buferyje

R1 yra B pozicijoje, o R2 yra C pozicijoje.

Atsargumo priemonės ir įspėjimai

Skirta naudoti in vitro diagnostikai. Laikytis 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.

Šiame rinkinyje yra komponentų, kurie pagal reglamentą (EB) Nr. 2008/1272 skirstomi į šias klases:



Įspėjimas

H317 Gali sukelti alerginę odos reakciją.

Prevenција:

P261 Stengtis neįkvėpti dulkių/dūmų/dujų/rūko/garų/aerolio.

P272 Užterštų darbo drabužių negalima išnešti iš darbo vietos.

P280 Mūvėti apsaugines pirštines.

Veiksmai, kurių reikia imtis:

P333 + P313 Jeigu sudirginama oda arba ją išberia: kreiptis į gydytoją.

P362 + P364 Nusivilkite užterštus drabužius ir išskalbtį prieš vėl apsivelkant.

Šalinimas:

Produktų saugumo žymėjimas parengtas vadovaujantis ES GHS gairėmis.

P501 Turinį/talpyklę išpilti (išmesti) į patvirtintą atliekų šalinimo įmonę.

Kontaktinis telefono numeris: visos šalys: +49-621-7590, JAV: 1-800-428-2336

Reagentų paruošimas

Paruoštas naudojimui

Prieš patalpindami reagentą į analizatorių sumaišykite jį atsargiai apversdami.

Laikymo sąlygos ir stabilumas

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

Naudojamo ir šaldomo 12 savaitės analizatoriuje:

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: Surinkite serumą naudodami standartinius mėgintuvėlius.

Plazma: natrio arba ličio heparino, K₂- arba K₃-EDTA.

Stabilumas:²³ 2 dienos uždarius 20-25 °C temperatūroje

7 dienos uždarius 4-8 °C temperatūroje

3 mėnesiai 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), laikykitės mėgintuvėlių gamintojo instrukcijų.

Prieš atlikdami tyrimą, mėginius su nuosėdomis centrifuguokite.

Venkite putų susidarymo mėginiuose. Mėginiai neturėtų būti kartotinais atšaldomi ir atšildomi.

Atšildytus mėginius prieš tyrimą kelis kartus apverskite.

Mėginiai valproinės rūgšties tyrimams turėtų būti paimami prieš dozės vartojimą, pageidautina nevalgius. Dažnesnė stebėsena gali būti reikalinga skiriant valproinę rūgštį kitų vaistų nuo epilepsijos vartojimo metu ar juos nutraukus.²

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, laikykitės šiame dokumente pateiktų analizatoriaus naudojimo instrukcijų. Specifines analizatoriaus 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 311 tyrimo apibūdinimas

Tyrimo tipas	Greitis A		
Reakcijos laikas/Tyrimo taškai	10 / 10-15		
Bangos ilgis (sub/pagrindinis)	415 /340 nm		
Reakcijos kryptis	Padidėjimas		
Vienetas	µg/mL		
Reagentų išpilstymas	Skiediklis (H ₂ O)		
R1	88 µL	–	
R2	43 µL	–	
Mėginio tūris	Mėginys	Mėginio skiedimas	
		Mėginys	Skiediklis (NaCl)
Normalus	2.0 µL	–	–
Sumažėjęs	2.0 µL	–	–

Padidėjęs 2.0 µL – –

cobas c 501/502 tyrimo apibūdinimas

Tyrimo tipas	Greitis A		
Reakcijos laikas/Tyrimo taškai	10 / 16-22		
Bangos ilgis (sub/pagrindinis)	415 /340 nm		
Reakcijos kryptis	Padidėjimas		
Vienetas	µg/mL		
Reagentų išpilstymas	Skiediklis (H ₂ O)		
R1	88 µL	–	
R2	43 µL	–	
Mėginio tūris	Mėginys	Mėginio skiedimas	
		Mėginys	Skiediklis (NaCl)
Normalus	2.0 µL	–	–
Sumažėjęs	2.0 µL	–	–
Padidėjęs	2.0 µL	–	–

Kalibravimas

Kalibratoriai	S1-6: Preciset TDM I kalibratoriai
Kalibravimo režimas	RCM
Kalibravimo dažnis	6-taškų kalibravimas
	• po reagentų partijos pakeitimo
	• kas 2 savaites
	• kaip reikalaujama vadovaujantis kokybės kontrolės procedūromis

Atsekamumas: Šis metodas buvo standartizuotas pagal USP pamatinį standartą. Kalibratoriai yra paruošti su žinomomis valproinės rūgšties 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 reikėtų 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.

Perskaičiavimo daugiklis:²⁴ µg/mL x 6.93 = µmol/L

Apribojimai - poveikiai

Kriterijus: Vertės suradimas ± 10 % pradinės reikšmės, valproinės rūgšties koncentracijai esant apytiksliai 50 ir 100 µg/mL (346.5 ir 693 µmol/L).

Serumas/Plazma

Gelta:²⁵ Jokio reikšmingo poveikio, I indekso reikšmei esant iki 30 konjuguotam ir nekonjuguotam bilirubinui (apytikslė konjuguoto ir nekonjuguoto bilirubino koncentracija: 30 mg/dL arba 513 µmol/L).

Hemolizė:²⁵ Jokio reikšmingo poveikio, H indekso reikšmei esant iki 500 (apytikslė hemoglobino koncentracija: 500 mg/dL arba 310 µmol/L).

Lipemija (Intralipidai):²⁵ Jokio reikšmingo poveikio, L indekso reikšmei esant iki 500. Tarp L indekso (atitinka turbidiskumą) ir trigliceridų koncentracijos koreliacija yra silpna.

Kriterijus: Vertės suradimas ± 10 % pradinės reikšmės ribose, valproinės rūgšties koncentracijai esant apytiksliai 50 µg/mL (346.5 µmol/L).

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

Reumatooidinis faktorius: Jokio reikšmingo poveikio, reumatooidinio faktoriaus koncentracijai esant iki 100 IU/mL.

Bendras baltymas: Jokio reikšmingo poveikio, baltymo koncentracijai esant 2-12 g/dL.

Labai retais atvejais gamapatijos, ypač IgM tipo (Waldenström makroglobulinemija), gali sąlygoti nepatikimus rezultatus.²⁶

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

2.8-150 µg/mL (19.4-1040 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

2.8 µg/mL (19.4 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).

Tikėtinės reikšmės

Tyrėjas	Terapinė		Toksinė	
	µg/mL	µmol/L	µg/mL	µmol/L
Schobben et al. ²⁷	50-100	346.5-693.0	—	—
Cloyd ir Leppik ²⁸	50-100	346.5-693.0	> 100	> 693.0
Klotz ir Schweizer ²⁹	40-90	277.2-623.7	—	—
Turnbull et al. ³⁰	50-100	346.5-693.0	> 100	> 693.0

Keli veiksniai komplikuoja VPA koncentracijos interpretaciją,³ tame tarpe ir laiko intervalas nuo vaistų skyrimo ir mėginio paėmimo, gydymų traukulių tipas, albumino koncentracija ir veiksniai, darantys įtakos albumino jungimuisi su VPA, ir kitų vaistų nuo epilepsijos ar farmakologiškai aktyvių VPA metabolitų buvimas.

Buvo pranešta apie toksinių ir netoksinių reikšmių persidengimą.^{28,30} Todėl intervalai pateikiami tik kaip interpretacijos gairės, naudojamos kartu su kitais klinikiniais simptomais, ir neturėtų būti naudojami kaip vienintelis dozės keitimo indikatorius.

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	37.9	262.6	1.1	7.8	3.0
Kontrolinė medžiaga 2	80.5	557.9	1.7	11.8	2.1
Kontrolinė medžiaga 3	117.4	813.6	3.0	20.9	2.6
ŽS 1	51.6	357.6	1.2	8.0	2.2
ŽS 2	101.5	703.4	2.5	17.0	2.4

Tarpinis glaudumas	Vidurkis		SD		CV
	µg/mL	µmol/L	µg/mL	µmol/L	%
Kontrolinė medžiaga 1	37.9	262.6	1.7	11.5	4.4
Kontrolinė medžiaga 2	80.5	557.9	2.6	18.2	3.3
Kontrolinė medžiaga 3	117.4	813.6	4.9	34.1	4.2
ŽS 1	51.6	357.6	1.7	12.0	3.4
ŽS 2	101.5	703.4	4.0	27.7	3.9

Metodų palyginimas

Serumas/plazma

Žmogaus serumo ir plazmos mėginių valproinės rūgšties 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) = 65

Passing/Bablok³¹

y = 1.020x + 0.859 µg/mL

τ = 0.925

Tiesinė regresija

y = 1.019x + 0.638 µg/mL

r = 0.989

Mėginių koncentracijos buvo tarp 12.9 ir 122.6 µg/mL (89.4 ir 849.6 µmol/L).

COBAS INTEGRA 800 analizatorius Imties dydis (n) = 65

Passing/Bablok³¹

y = 1.012x – 0.031 µg/mL

τ = 0.941

Tiesinė regresija

y = 1.012x – 0.032 µg/mL

r = 0.993

Mėginių koncentracijos buvo tarp 13.5 ir 120.1 µg/mL (93.6 ir 832.3 µmol/L).

Analitinis specifiškumas

Šios medžiagos buvo ištirtos dėl kryžminių reakcijų.

Medžiaga

	Tirta koncentracija (µg/mL)	% Kryžminio reaktyvumo
2-Propil glutaro rūgštis	400	1.6
Karbamazepinas	1000	NA
Klonazepamas	100	NA
Diazepamas	100	NA
Etosuksimidas	1000	NA
Fenobarbitalis	750	NA
Fenitoinas	1000	NA
Primidonas	1000	NA
2-n-Propil-3-hidroksi-pentanoinė rūgštis	100	NA
(Rac-eritreo -3-hidroksi valproinė rūgštis)		
2-n-Propil-3-hidroksi-pentanoinė rūgštis	100	4.1
(Rac-treo -3-hidroksi valproinė rūgštis)		
2-n-Propil-4-hidroksi-pentanoinė rūgštis	100	4.5
2-n-Propil-5-hidroksi-pentanoinė rūgštis	50	NA
2-Propil-2-pentenoinė rūgštis	20	NA
2-propil-4-pentenoinė rūgštis	10	35.5
2-n-Propil-3-okso-pentanoinė rūgštis	100	NA

2-Propil sukcinio rūgštis 500 NA
Kryžminis reaktyvumas buvo apibrėžiamas kaip "nebuvo aptikta" (NA),
jeigu gautos reikšmės buvo mažesnės negu tyrimo jautrumas.

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

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

Nuorodos

- Chadwick D. Comparison of monotherapy with valproate and other antiepileptic drugs in the treatment of seizure disorders. *Am J Med* 1988;84(suppl 1A):3-6.
- Wallace SJ. Use of ethosuximide and valproate in the treatment of epilepsy. *Neurol Clin* 1986;4:601-616.
- Rimmer EM, Richens A. An update on sodium valproate. *Pharmacotherapy* 1985;5:171-184.
- Gram L, Bentsen KD. Valproate: an updated review. *Acta Neurol Scand* 1985;72:129-139.
- Clancy RR. New anticonvulsants in pediatrics: Carbamazepine and valproate. *Curr Probl Pediatr* 1987;17:133-209.
- Dreifuss FE. Juvenile myoclonic epilepsy: characteristics of a primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1989;30(4):1-7.
- Wilder BJ, Rangel RJ. Review of valproate monotherapy in the treatment of generalized tonic-clonic seizures. *Am J Med* 1988;84(suppl 1A):7-13.
- Chadwick DW. Valproate monotherapy in the management of generalized and partial seizures. *Epilepsia* 1987;28(suppl 2):12-17.
- Post RM. Emerging perspectives on valproate in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1989;50(suppl):3-9.
- McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JI. Valproate in psychiatric disorders: Literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychiatry* 1989;50(suppl):23-29.
- Gugler R, Mueller G. Plasma protein binding of valproic acid in healthy subjects and in patients with renal disease. *Br J Clin Pharmacol* 1978;5:441-446.
- Gugler R, von Unruh GE. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1980;5:67-83.
- Miners JO. Drug interactions involving aspirin (acetylsalicylic acid) and salicylic acid. *Clin Pharmacokinet* 1989;17:327-344.
- Zaccara G, Messori A, Moroni F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:367-389.
- Löscher W, Nau H, Siemes H. Penetration of valproate and its active metabolites into cerebrospinal fluid of children with epilepsy. *Epilepsia* 1988;29:311-316.
- Nau H, Löscher W. Valproic acid and metabolites: Pharmacological and toxicological studies. *Epilepsia* 1984;25(suppl 1):14-22.
- Löscher W. Anticonvulsant activity of metabolites of valproic acid. *Arch Int Pharmacodyn* 1981;249:158-163.
- Löscher W, Hönack D, Nolting B, et al. Trans-2-en- valproate: reevaluation of its anticonvulsant efficacy in standardized seizure models in mice, rats and dogs. *Epilepsy Res* 1991;9:195-210.
- Kesterson JW, Granneman GR, Machinist JM. The hepatotoxicity of valproic acid and its metabolites in rats. I. Toxicologic, biochemical and histopathologic studies. *Hepatology* 1984;4:1143-1152.

- Dreifuss FE, Langer DH. Side effects of valproate. *Am J Med* 1988;84(Suppl 1A):34-41.
- Schmidt D. Adverse effects of valproate. *Epilepsia* 1984;25(suppl 1):44-49.
- Bourgeois BFD. Pharmacologic interactions between valproate and other drugs. *Am J Med* 1988;84(suppl 1A):29-33.
- Guder W, Fonseca-Wollheim W, Heil O, et al. Maximum permissible transport and storage times for analysis of blood (serum, plasma), urine and cerebrospinal fluid. *DG Klinische Chemische Mitteilungen* 1995;26:205-224.
- Tietz NW, ed. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1995;884.
- 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.
- Schobben F, van der Kleijn E, Gabreëls FJM. Pharmacokinetics of di-N-propylacetate in epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;8:97-105.
- Cloyd JC, Leppik IE. Valproic acid: therapeutic use and serum concentration monitoring. "In: Taylor WJ, Finn AL, eds. *Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring*. New York, NY: Gross, Townsend, Frank, Inc 1981:87-108.
- Klotz U, Schweizer C. Valproic acid in childhood epilepsy: Anticonvulsive efficacy in relation to its plasma levels. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1981;18:461-465.
- Turnbull DM, Rawlins MD, Weightman E, et al. Plasma concentrations of sodium valproate: Their clinical value. *Ann Neurol* 1983;14:38-42.
- 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

GTIN

Visuotinis 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

