

ОКП 93 9816

«УТВЕРЖДЕН»

Исполнительный директор
ЗАО «Термо Фишер Сайентифик»
Иванков С.А.



2011 г

ИНСТРУКЦИЯ ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Наборы реагентов для *in vitro* диагностики
на биохимических анализаторах серии Konelab

Соответствуют требованиям национальных и международных стандартов
ГОСТ Р 51088-97

Вальпроевая кислота

КОД 981650 Реагент А: 1 x 14 мл

Реагент В: 1 x 12 мл

Назначение

Набор предназначен для количественного определения содержания вальпроевой кислоты в сыворотке или плазме крови человека с помощью автоматизированных биохимических анализаторов Konelab 20XT, Konelab Prime 30 и 60.

Полученные результаты используются для диагностики и лечения передозировки вальпроевой кислоты и для мониторинга уровня вальпроевой кислоты при подборе терапевтических доз. Все результаты анализов следует интерпретировать с учетом клинических данных.

Общие сведения (1,2)

Вальпроевая кислота (2-пропил валериановая кислота, ди-N-пропил уксусная кислота) используется для лечения абсансов. Для лечения тонико-клонических и парциальных приступов вальпроевая кислота используется в сочетании с другими противосудорожными препаратами, такими как фенobarбитал и фенитоин. Вальпроевая кислота также является препаратом выбора для лечения светочувствительной эпилепсии.

При оральном применении вальпроевая кислота быстро всасывается, пик концентрации достигается через 1 – 3 часа. Преобразуется в гепатоцитах в смесь метаболитов. Период полувыведения однократной дозы составляет 16 часов у здоровых взрослых, но снижается до 12 часов при хронической терапии, у детей может быть еще короче – 8 часов. У новорожденных и пациентов с заболеваниями печени, при сниженном метаболизме, период полувыведения удлиняется. Связывание вальпроевой кислоты с белками плазмы, особенно с альбумином, высокое. В обстоятельствах высокой конкуренции за связывание с белками, таких как уремия, или цирроз, или конкурентная лекарственная терапия, процент свободной вальпроевой кислоты возрастает.

Терапевтический диапазон вальпроевой кислоты 347 – 693 мкмоль/л (50 – 100 мг/мл).

Наиболее распространенным побочным действием являются нарушения желудочно-кишечной системы, такие как тошнота и рвота. Описаны случаи тремора, комы или ступора, которые чаще наблюдаются при сочетанном назначении других противосудорожных препаратов.

Гепатотоксичность и острая токсическая энцефалопатия ассоциированы с очень высокой сывороточной концентрацией вальпроевой кислоты. На концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке и плазме и клинический эффект ее применения влияют тяжесть или тип припадков, возраст, общее состояние здоровья и сопутствующий прием других лекарственных средств. Поэтому изменение дозы препарата должно базироваться как на клинических, так и на лабораторных данных.

Методика определения

Тест на вальпроевую кислоту – это уникальная система гомогенного ферментативного иммуноанализа, для создания которой используется технология рекомбинантной ДНК. Тест базируется на бактериальном ферменте β-галактозидазе, в состав молекулы которой методами генной инженерии введены два неактивных фрагмента. В условиях реакции эти фрагменты отделяются, образовавшийся активный фермент расщепляет субстрат, приводя к изменению окрашивания, которое может быть измерено спектрофотометрически.

В процессе анализа аналит пробы конкурирует с конъюгатом аналита с одним из неактивных фрагментов β-галактозидазы за центры связывания антитела. Если аналит в пробе присутствует, он связывается с антителом, не препятствуя освобождению неактивных фрагментов энзима и формированию активного фермента. Если же аналит в пробе отсутствует, антитела связываются с конъюгатом аналита с неактивным фрагментом, ингибируя освобождение неактивных фрагментов β-галактозидазы, и активный фермент не образуется. Количество образующегося фермента и соответствующее изменение абсорбции прямо пропорционально количеству лекарственного препарата, присутствующего в пробе.

Форма выпуска

Реагент А – буфер	1 x 14 мл
Реагент А – лиофилизат	для 1 x 14 мл
Реагент В – буфер	1 x 12 мл
Реагент В – лиофилизат	для 1 x 12 мл

Состав

Реагент А – буфер акцептор энзима:

HEPES(N-[2-гидроксиэтил]-пиперазин-N'-[2-этансульфоново кислотный]) буфер)

азид натрия (NaN₃) < 1%

Реагент А – лиофилизат реагент-акцептор энзима:

Акцептор энзима 0,25 г/л

мышинные моноклональные антитела к вальпроевой кислоте 24 мг/л

BSA

Салицилат натрия

буферные соли

азид натрия (NaN₃) < 1%

Реагент В – буфер-донор энзима:

HEPES(N-[2-гидроксиэтил]-пиперазин-N'-[2-этансульфоново кислотный]) буфер)

Азид натрия < 1%

Реагент В – лиофилизат – донор энзима:

Конъюгат донора энзима с

вальпроевой кислотой 40мкг/л

хлорофенол красный β-D-галактопиранозид 2,4 г/л

Козьи антимышинные антитела 27 мг/л

буферные соли

Азид натрия (NaN₃) < 1%

Меры предосторожности

Только для диагностики *in vitro*. При работе со всеми лабораторными реагентами необходимо соблюдать стандартные меры предосторожности.

Реагент содержит < 1% азиды натрия. Избегать контакта с кожей и слизистыми. В случае попадания на кожу промыть большим количеством воды. При поражении глаз или глотании требуется срочная медицинская помощь.

Приготовление

Приготовьте следующие растворы, используя холодные реагенты и буферы. Достаньте набор из холодильника (2...8°C) непосредственно перед приготовлением растворов. Рекомендуется готовить реагенты за 1 день до использования для увеличения стабильности калибровки. **Приготовьте растворы, как описано далее, стараясь минимизировать возможность контаминации.**

Реагент-донор энзима

Растворите лиофилизат В в буфере В. Избегайте образования пены. Убедитесь, что весь лиофилизированный материал перенесен во флакон с буфером. Закройте флакон и оставьте при комнатной (15...25°C) температуре на 5 минут. Снова перемешайте. Запишите дату восстановления на этикетке флакона. Поместите флакон с реагентом на борт анализатора или в холодильник для хранения (2...8°C). Используйте не ранее, чем через 30 минут.

Реагент-акцептор энзима

Растворите лиофилизат А в буфере А. Избегайте образования пены. Убедитесь, что весь лиофилизированный материал перенесен во флакон с буфером. Закройте флакон и оставьте при комнатной (15...25°C) температуре на 5 минут. Снова перемешайте. Запишите дату восстановления на этикетке флакона. Поместите флакон с реагентом на борт анализатора или в холодильник для хранения (2...8°C). Используйте не ранее, чем через 30 минут.

Примечание 1: компоненты одного набора предназначены для использования только вместе друг с другом. Не смешивайте компоненты наборов разных лотов (партий).

Примечание 2: закрывайте флаконы с реагентами только соответствующими крышками для предотвращения переноса реагентов. Реагент В (донор) должен быть желто-оранжевого цвета. Красный или пурпурно-красный цвет означает, что реагент был контаминирован и не подлежит использованию.

Примечание 3: перед началом проведения исследования реагенты должны находиться при температуре диска реагентов на борту анализатора.

Примечание 4: перед установкой реагента на борт анализатора Konelab необходимо удостовериться в отсутствии пузырьков во флаконе и на поверхности реагента.

Хранение и стабильность

Невскрытые реагенты стабильны при температуре 2...8°C до срока годности, указанного на этикетке флакона (коробки). Восстановленные реагенты можно использовать в течение 60 дней при хранении строго при температуре 2...8 °C при условии отсутствия загрязнений. Рекомендуется вынимать реагенты из анализатора и хранить в закрытых флаконах в холодильнике, если они не используются. Это позволит избежать частой калибровки.

НЕЛЬЗЯ ЗАМОРАЖИВАТЬ как невскрытые, так и восстановленные реагенты.

ОТБОР ПРОБ

Тип образца

Сыворотка, гепаринизированная (Na, Li-гепарин), натрий-ЭДТУК плазма.

Некоторые гель-содержащие пробирки нельзя использовать для мониторинга терапевтических доз, обращайтесь внимание на информацию производителя пробирок.

Хранение

Стабильность: 1 неделя в закрытых пробирках при температуре 2-8°C и 3 месяца при температуре -20°C.(3) Пробы, содержащие микрочастицы, необходимо центрифугировать.

Пробы крови для исследования вальпроевой кислоты следует брать до приема препарата, предпочтительно натощак. При назначении вальпроевой кислоты с одновременной отменой других противосудорожных средств может быть необходим более частый мониторинг концентрации вальпроевой кислоты.

Меры предосторожности

Исследовать, хранить и утилизировать образцы сыворотки и плазмы крови человека следует как потенциально инфекционно-опасные материалы.

ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА

См. справочное руководство и примечания к применению набора 981650 Вальпроевая кислота для автоматизированной процедуры вашего анализатора Konelab. На любое применение, которое не было утверждено Thermo Fisher Scientific Oy, гарантия работы прибора не распространяется, поэтому оно должно быть проверено пользователем.

Материалы в составе набора

Реагенты в соответствии с приведенным выше описанием.

Необходимые материалы, которые не входят в набор

Калибратор и контрольные материалы в соответствии с приведенным ниже описанием.

Калибровка

Используйте специальный калибратор TDM Calibration set B, код 981648, содержащий TDM

Calibrator B0 (низкий уровень) и TDM Calibrator B1 (высокий уровень), в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к вашему анализатору Konelab.

Трассируемость: значения калибратора прослеживаются до референсных материалов USP, приготовленных гравиметрическим методом, до сыворотки человека, не содержащей лекарственного препарата.

Контроль качества

Используйте образцы для контроля качества

- не реже одного раза в день, когда проводится исследование,

- после каждой калибровки.

Рекомендуется использовать контроль как минимум двух уровней (низкий и высокий в диапазоне клинически значимых величин).

При смене лота регента следует переоценивать целевое контрольное значение и диапазон.

ВЫЧИСЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

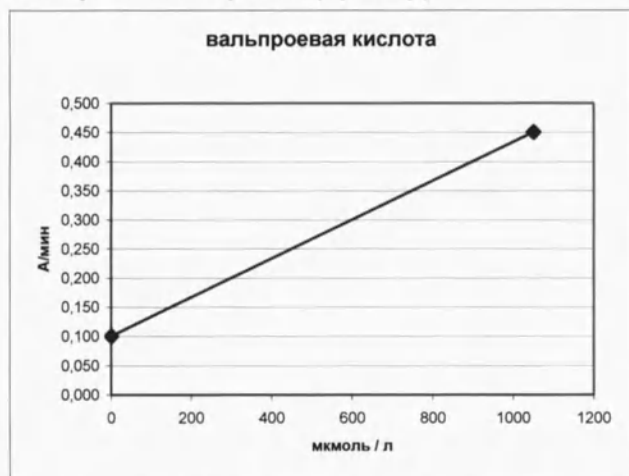
Результаты автоматически вычисляются анализатором Konelab.

Факторы пересчета:

Мкмоль/л $\times 0,144$ = мкг/мл

Мкг/мл $\times 6,93$ = мкмоль/л

Калибровочная кривая (пример)



Калибровочная кривая зависит от лота реагентов.

ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА

Интерференция (6)

Критерий: попадание в пределы $\pm 10\%$ от первоначального значения. Интерференция не обнаружена при концентрации:

билирубин до 1000 мкмоль/л (58 мг/л).

Гемоглобин до 10 г/л

Липемия: до 10 г/л Intralipid® (торговая марка Fresenius Kabi Ab). Имеется слабая корреляция между мутностью и содержанием триглицеридов.

Инциденты с пациентами, в крови которых есть антитела к β -галактозидазе E. coli чрезвычайно редки. Однако, некоторые пробы, содержащие такие антитела, могут давать ложно-высокие значения, несоответствующие клиническим данным.

Также как при любом исследовании с использованием мышиных антител существует возможность интерференции антимышиных антител человека (НАМА) в пробе, что может приводить к

получению ложно повышенных результатов. Высокие значения рематоидного фактора в пробе могут вызывать интерференцию при анализе.

В очень редких случаях гаммапатия при определенном типе иммуноглобулина М (макроглобулинемия Вальденстрема) может приводить к неверным результатам (5). Не тестировано Thermo Fisher Scientific Oy.

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Терапевтический диапазон для взрослых:

347 – 693 мкмоль/л или 50-100 мкг/мл (1,2)

Указанные значения служат только в качестве справочных величин. Рекомендуется, чтобы каждая лаборатория проверила этот диапазон или определила соответствующий диапазон для группы населения, которую она обслуживает.

ДИАПАЗОН ИЗМЕРЕНИЙ (6)

20,8 – 987,5 мкмоль/л (3,0 – 142,5 мкг/мл)

Пробы, результаты измерения которых выходят за рамки диапазона:

Результаты измерения вальпроевой кислоты выше 987,5 мкмоль/л или 142,5 мкг/мл, выдаются как «выше 987,5 мкг/л (142,5 мкг/мл)» или эти пробы разводятся 1+1 TDM Калибратором B0 и повторно исследуются. Результат рассчитывается следующим образом:

Концентрация вальпроевой кислоты = $(2 \times \text{полученное после разведения значение})$ – концентрация TDM Cal B0.

При разведении 1+1 диапазон измерения увеличивается до 1954 мкмоль/л (282 мкг/мл).

Результаты измерения проб ниже диапазона измерения выдаются как «< 20,8 мкмоль/л (3,0 мкг/мл)».

РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ (6)

Результаты, полученные в разных лабораториях, могут отличаться от указанной рабочей характеристики.

Предел обнаружения

9,0 мкмоль/л или 1,3 мкг/мл.

Предел обнаружения представляет собой минимальную концентрацию определяемого вещества, которую можно отличить от нуля.

Он рассчитывается как концентрация определяемого вещества в пробе, которая это вещество не содержит, + 3 SD (стандартных отклонения внутрисерийных, $n=24$).

Предел определения

20,8 мкмоль/л или 3,0 мкг/мл.

Предел определения – это наименьшая концентрация, которая может быть количественно измерена.

Воспроизводимость (мкмоль/л)

	Среднее 231		Среднее 533		Среднее 924	
	SD	CV%	SD	CV%	SD	CV%
Внутрисер.	4,7	2,1	7,4	1,4	9,2	1,1
Межсерийн	5,7	2,6	15,5	3,0	22,5	2,4
Общая	10,0	4,5	19,1	3,6	28,0	3,0

Воспроизводимость определялась согласно протоколу EP5-A Национального Комитета стандартов для клинических лабораторий (NCCLS), исследования проводились на различных анализаторах и калибраторах 25 дней с количеством измерений = 100.

Сравнение метода

В соответствии с требованиями протокола EP9-A Института стандартов для клинических лабораторий (NCCLC) проводилось сравнение метода с коммерчески доступным тестом, со сходной с Thermo Fisher Scientific Oy методикой теста.

Линейная регрессия (мкмоль/л):

$$y = 0,99x + 12,6$$

$$r = 0,994$$

$$n = 137$$

Исследование проводилось на пробах с концентрацией от 0 до 996 мкмоль/л.

Специфичность

На перекрестную активность тестировались:

Вещество	Конц (мкг/мл)	% реактивности
3-гидрокси-2-пропилвалериановая кислота	660	4,4
4-гидрокси-2-пропилвалериановая кислота	660	4,4
5-гидрокси-2-пропилвалериановая кислота	660	5,8
3-оксо-2-пропилвалериановая кислота	1072	3,8
2-фенил-2-этилмалонамид (PEMA)	1870	≤0,16
2-пропил-2,3-пентадионовая кислота	300	14,2
2-пропил-2-валериановая кислота	2275	1,0
2-пропил-4-валериановая кислота	278	22,3
2-пропил-глутаровая кислота	735	< 0,4
2-пропилянтарная кислота	333	< 0,9
Карбамазепин	7500	< 0,04
Карбамазепин 10,11-эпоксид	333	< 0,9
Клоназепам	1000	< 0,3
Диазепам	1000	< 0,3
Фенобарбитал	7500	< 0,06
Фенитоин	7500	≤ 0,04
Примидон	300	< 1,0
Салициловая кислота	75000	< 0,004

Библиография

1. Burtis, C.A. and Ashwood, E. R. (ed.), Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 4th edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1996, pp. 402-426.
2. Thomas L (ed.), Clinical Laboratory Diagnostics; Use and Assessment of Clinical Laboratory Results, 1st edition, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, Germany, pp. 1145-1157, 1998.
3. Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. List of Analytes; Preanalytical variables. Brochure in: Samples: From Patient to the Laboratory. GIT Verlag GmbH, Darmstadt, 1996.
4. Karppi, J., Akerman, K.K. and Parviainen M. Suitability of Collection Tubes with Separator Gels for collecting and Storing Blood Samples for Therapeutic Drug Monitoring (TDM), Clin Chem Lab Med. 2000; 38 (4): 313 – 320.
5. Bakker A.J. et. al. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007; 45(9), 1240 – 1243.
6. Data on file at Thermo Fisher Scientific Oy

Произведено

Thermo Fisher Scientific Oy

Clinical Diagnostics Finland

Ratastie 2, P.O. Box 100, FI-01621 Vantaa, Finland

Tel. +358 9 329 100, Fax +358 9 3291 0300

www.thermo.com/konelab

Дата версии (yyyy-mm-dd)

2008-04-25

Всего прошнуровано и скреплено печатью
5 (клет) листов

Исполнительный директор С.А.Лашков

